

Мокрушин В.С., Садчикова Е.В.

**Химия гетероциклических
дiazосоединений**

Санкт-Петербург
Проспект Науки
2013

УДК 547.796.853
ББК 28.072я75
М 74

*Издание осуществлено при финансовой поддержке Российского фонда
фундаментальных исследований по пректу № 13-03-07019,
не подлежит продаже*

Рецензенты:

д-р хим. наук, проф. Ю.В. Шкляев,

д-р хим. наук, проф., чл.-корр. РАН В.Л. Русинов

Мокрушин В.С.

М-74 Химия гетероциклических диазосоединений / В.С. Мокрушин,
Е.В. Садчикова. – СПб.: Проспект Науки, 2013. – 224 с.

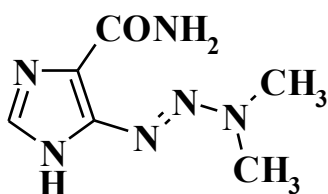
Рассмотрены методы получения нитрозаминов, солей диазония гетероциклов, а также диазосоединений гетероциклического ряда, подобных по структуре алифатическим диазосоединениям. Представлены реакции внутримолекулярной циклизации, протекающие по гетероэлектроциклическому механизму при диазотировании гетероциклических аминов, а также реакции внутримолекулярного C- и N-азосочетания солей диазония и гетероциклических диазосоединений. Приведен обзор физико-химических свойств солей диазония и гетероциклических диазосоединений (данные РСА, ^1H , ^{13}C , ^{15}N ЯМР, ИК и УФ спектроскопии ряда веществ), прототропные превращения различных форм диазосоединений. Рассмотрены реакции N-аминоазосочетания, реакции с СН-активными соединениями, циклизации образующихся гидразонов. Большое внимание уделено реакциям циклоприсоединения, в частности распаду до карбенов и реакциям с диполярфилами. Описаны реакции азосочетания гетероциклических солей диазония с активными и малоактивными азосоставляющими ароматического ряда. Приведены другие реакции гетероциклических диазосоединений. Заключает работу медицинское применение препаратов, полученных на основе гетероциклических диазосоединений. В целом монография дает классификацию применения различных форм гетероциклических соединений в органическом синтезе. Показывает, что некоторые соли диазония гетероциклов существенно превышают реакционную способность ароматических солей диазония, а диазосоединения азолов вступают в реакции, характерные для алифатических диазосоединений. Работа имеет концептуальный характер.

ISBN 978–5–903090–97–6

© В.С. Мокрушин, Е.В. Садчикова, 2013
© ООО «Проспект Науки», 2013

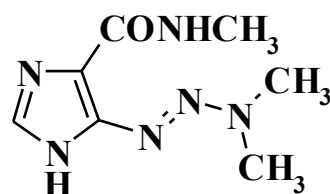
Введение

Вскоре после открытия реакции Грисса – получения ароматических солей диазония при диазотировании ароматических аминов, было получено и гетероциклическое производное – диазотетразол [1]. Изучение свойств гетероциклических производных в середине XX века имело академический интерес. Получение и внедрение в промышленность дисперсных красителей на основе гетероциклических солей диазония и после нахождения противомеланомной активности у 5-(3',3'-диметил-1'-триазено)имидазол-4-карбоксамида (**1**) (дакарбазина), и вхождения этого препарата в клиническую медицинскую практику исследования гетероциклических diaзосоединений (ГДС) приобрели практическую значимость. Работы последних 50 лет были посвящены поиску биологически активных соединений при использовании diaзосоединений гетероциклического ряда в качестве синтонов. Пик числа публикаций приходится на конец века. В СССР получен препарат метилдакарбазин (**2**), в Великобритании темозоломид (**3**) и в настоящее время в России найдено эффективное противовирусное средство триазавирин (**4**):



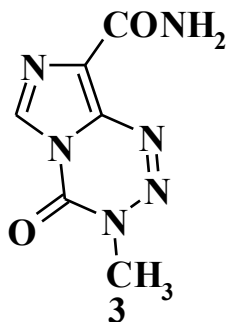
1

Дакарбазин



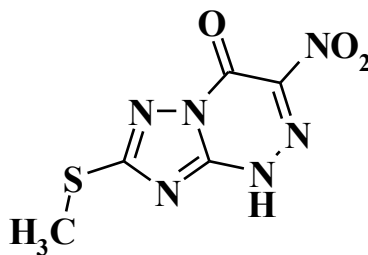
2

Метилдакарбазин



3

Темозоломид



4

Триазавирин

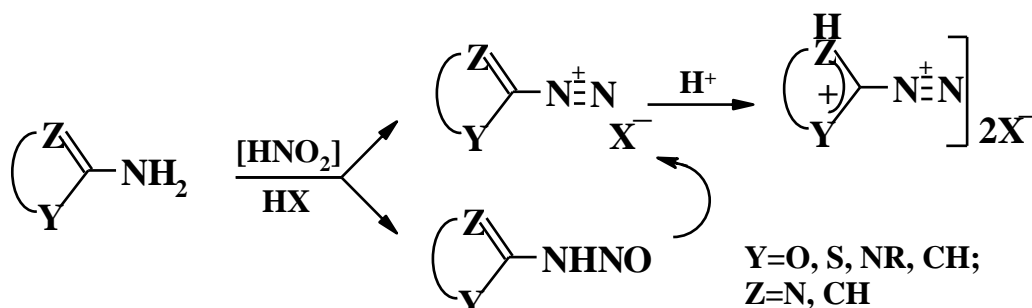
При их получении ключевыми промежуточными соединениями являются соответствующие ГДС. Синтез препаратов **1–4** будет рассмотрен в разделах **3–5**, а медицинское применение в разделе **8**.

Получение и свойства ГДС рассмотрены в монографии Цоллингера [2], а также в ряде обзоров [3–8]. Однако данные публикации не в полной мере раскрывают особенности этого класса соединений и не дают возможностей для целенаправленной разработки плана и методики синтеза.

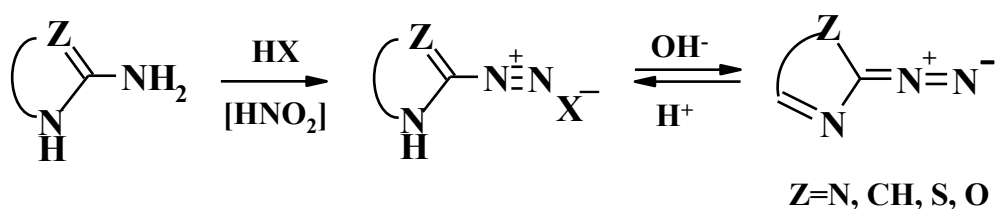
В данной монографии рассмотрены методы получения различных форм ГДС, их физические свойства, реакции внутримолекулярной циклизации, реакции *N*- и *C*-азосчетания, с последующей циклизацией, электроциклические реакции, где ГДС являются 1,3 или 1,5 диполями или диполярофилами, а также превращения с выделением азота, в том числе и реакции с образованием карбенов.

1. Получение гетероциклических diaзосоединений

При синтезе ГДС, в отличие от ароматических и алифатических производных, имеются существенные особенности. В первую очередь это касается возможности скатиться в термодинамическую «яму» – реакция останавливается на стадии образования нитрозамина (НА):



Второй особенностью является вероятность протонирования гетероатома цикла, что значительно меняет реакционную способность соли диазония (СД). И, наконец, следует обратить внимание на третью особенность – СД гетероциклов, имеющих *NH*-фрагмент в кольце. Они могут при изменении pH переходить в diaзосоединения (ДС), близкие по структуре ароматическим хинондиазидам или устойчивым алифатическим ДС:

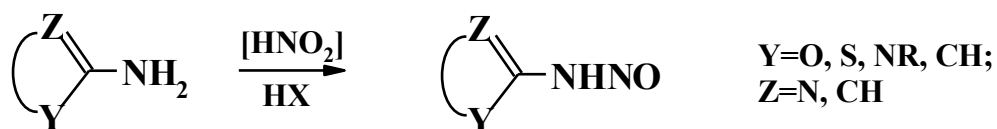


В связи с тем, что ГДС являются промежуточными продуктами в синтезе целевого соединения, во многих публикациях не указывается, в какой конкретно форме diaзосоединение участвует в реакции. В то же время условия проведения процесса и структура конечного продукта во многом зависят от этого, т.к. реакционная способность СД, протонированных СД, ДС и НА существенно отличаются.

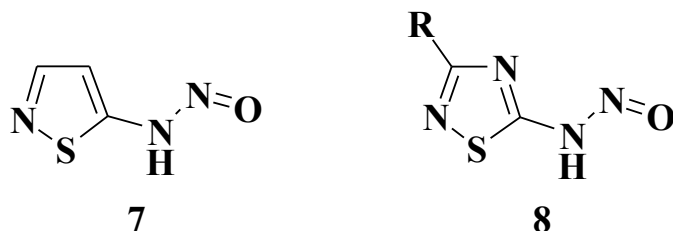
Авторы при отсутствии таких указаний на основе анализа многочисленных данных интерпретируют их так, что в данном процессе ГДС реагирует в той или иной форме.

1.1. Получение и свойства нитрозаминов

Как уже отмечалось, одной из особенностей diaзотирования гетероциклических аминов является остановка реакции на стадии получения нитрозамина. При увеличении π -дефицитности цикла вероятность данного процесса нарастает.

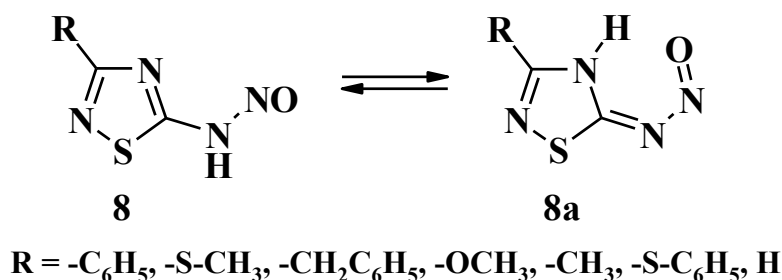


Электроноакцепторное влияние гетероатомов в аминопроизводных триазола, оксадиазола, тиазола, тиadiaзола, тетразола и бензимидазола приводит к тому, что образуются устойчивые, выделяемые в твердом виде, нитрозамины [9–16]. Для их получения используют разбавленную соляную [10, 15], серную [10, 11], 60–80 % фосфорную [13, 17], а также концентрированную муравьиную и уксусную кислоты [9, 13]. Так были синтезированы следующие нитрозамины: 4-арил-4Н-, 3-*R*-1,2,4-триазолил-5- (5) [10]; 1,3,4-оксадиазолил-5- (6) [12]; 3-*R*-1,2-тиазолил-5- (7) [13]; 3-*R*-1,2,4-тиадиазолил-5- (8) [9]; 2-*R*-1,3,4-тиадиазолил-5- (9) [15]; 1,3,4-оксадиазолил-5- (10) [14, 15]; 4-*R*-1,2,3-тиадиазолил-5- (11) [11]; 1-*R*-бензимидазолил-2- (12) [16, 17], 1- и 3-арилтетразолил-5- (13) [15].



Структура 1,2,4-тиадиазолил-5-нитрозамина (6) и 1,2-тиазолил-5- (7) подтверждена ИК спектрами и превращением во вторичные нитрозамины, полученные также независимым синтезом [9, 13]. В ИК спектрах этих соединений отсутствуют полосы поглощения валентных колебаний диазо- либо диазониевой группы в области 2100–2300 см⁻¹, имеются полосы в области 3200–3300 см⁻¹, которые могут быть отнесены к колебаниям NH-группы, и поглощение при 1505–1540 см⁻¹, характерное для нитрозаминогруппы [10, 16].

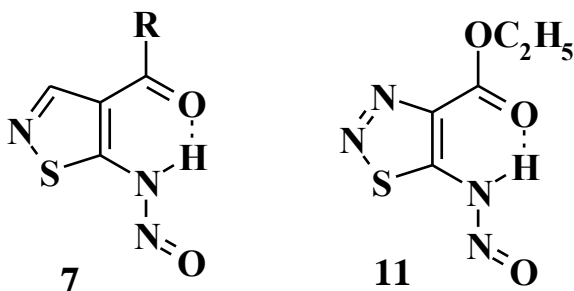
Вопрос о том, в какой из таутомерных форм (нитрозаминной или нитрозиминной) существуют соединения 5–13, широко не изучался. Однако, для 3-замещенных производных 1,2,4-тиадиазола (8) сравнением УФ спектров со спектрами модельных веществ с закрепленной нитрозаминной или нитрозиминной структурой показано, что при R=C₆H₅ это соединение существует в форме нитрозамина, электронодонорные заместители смещают равновесие в сторону нитрозимина (8a).



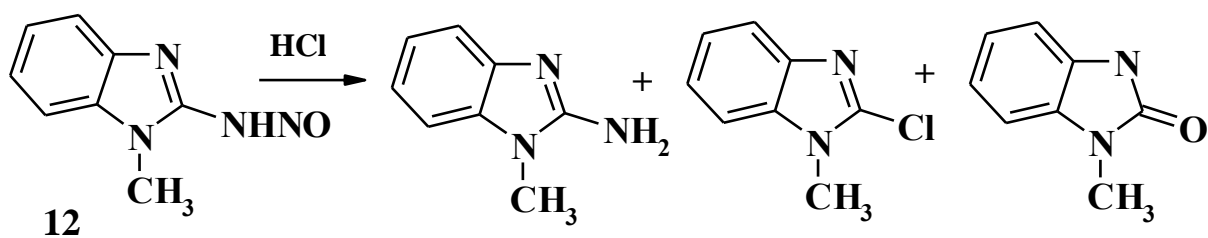
Для производных бензимидазола **12**, содержащих в бензольном кольце электронодонорные заместители, аналогичным методом было показано, что они существуют в форме нитрозиминов [16].

В ароматическом ряду нитрозамины не стабильны и не выделяются в твердом виде, так как они находятся в равновесии с диазогидратом, который, в свою очередь, находится в равновесии с солью диазония и диазотатом [2, 18, 19].

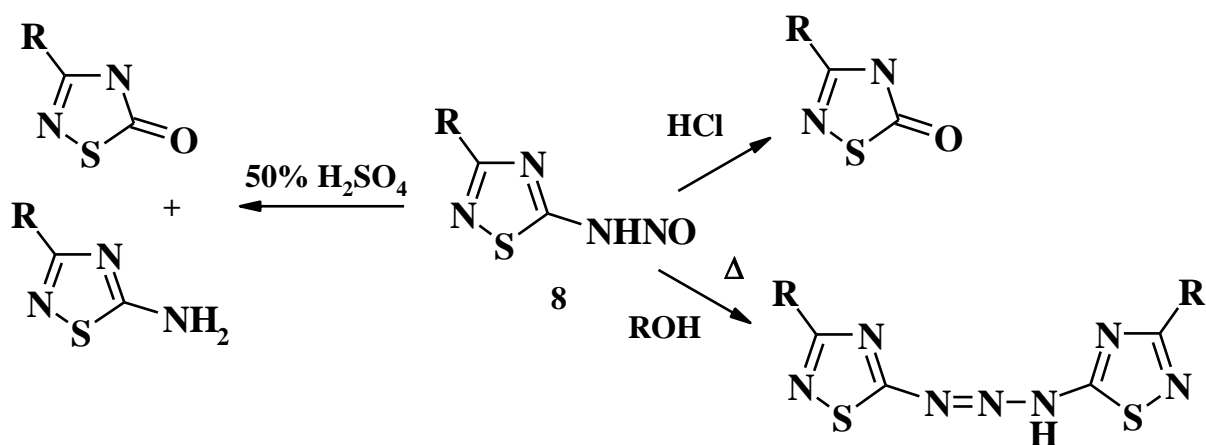
В отличие от соединений ароматического ряда, в гетероциклах за счет электроноакцепторного влияния гетероатома происходит стабилизация нитрозамина, так как смещение таутомерного равновесия в сторону нитрозамина приводит к дополнительной стабилизации молекулы. Авторы [14] считают, что устойчивость нитрозаминов объясняется в основном тем, что образуется прочная внутримолекулярная водородная связь между кислородом нитрозо-группы и водородом, находящимся у атома азота гетероцикла типа **8a** или, как в случае 1,2,3-тиадиазола или изотиазола, возникновение водородной связи возможно с карбонилем сложноэфирной группы [11, 13].



В отличие от нитрозаминов ароматического ряда гетероциклические производные во многих случаях при уменьшении pH не переходят в соли диазония. Так, в разбавленной соляной кислоте нитрозамин **12** расщепляется, в основном, до 2-аминобензимидазола с примесью 2-хлорбензимидазола и бензимидазона-2 [16].

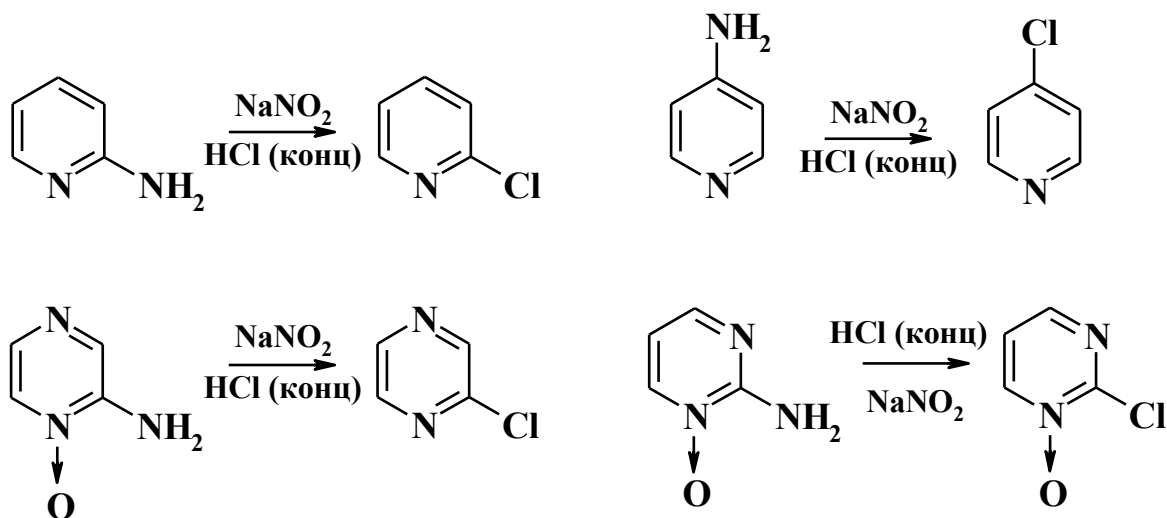


Тиadiaзола **8** в соляной кислоте расщепляются до 5-оксо-1,2,4-тиадиазолов, а в 50 % серной кислоте образуется смесь 5-амино- и 5-оксопроизводных с выходами 22 и 14 % [9]. При нагревании соединений **8** в спирте также наблюдается разложение до аминов, которые вступают в реакцию азоаминосочетания с исходными нитрозаминами, давая при этом симметричные триазены [20].

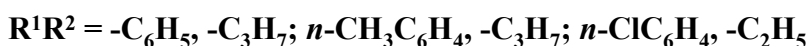
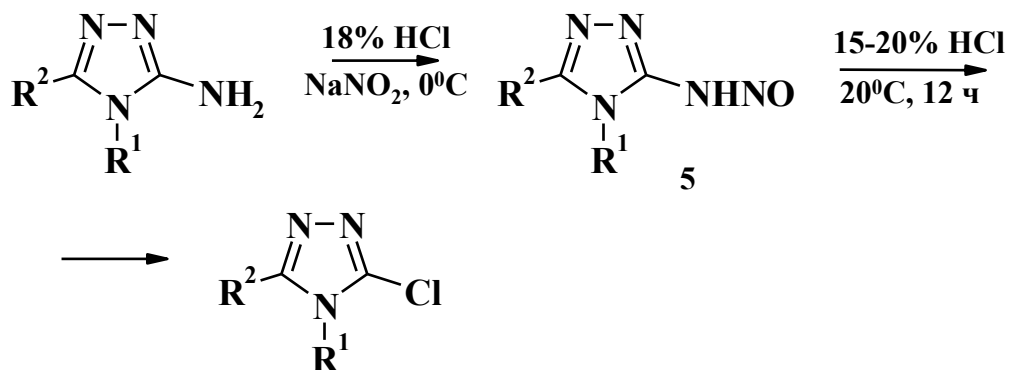


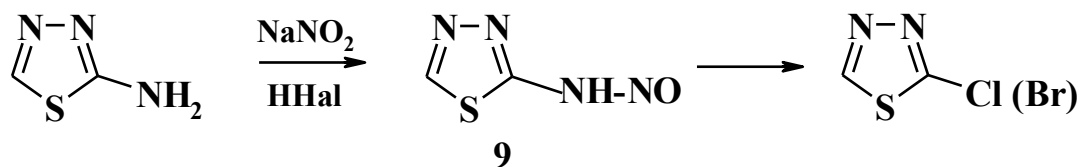
При диазотировании производных *o*-нитроанилина происходит образование *o*-хлорфенилдиазония, а не *o*-нитрохлорбензола [21].

При диазотировании 2- и 4-аминопиридина, 1-*N*-оксидов 2-аминопиразина, 2-аминопиримидина и 2-аминобензоксазола в концентрированной соляной кислоте получены соответствующие хлорпроизводные [22–27].

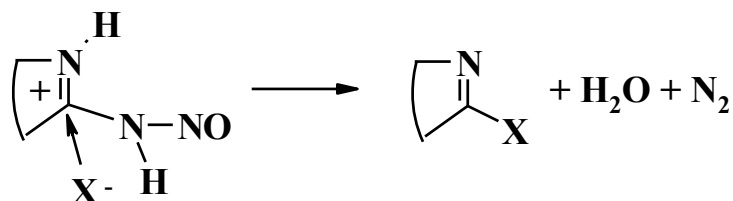


Аналогично из тиадиазолов **9** в соляной и бромистоводородной кислотах образуются галогенпроизводные [11]. Для производных 1,2,4-триазола было показано, что промежуточным продуктом в этой реакции является нитрозамин (**5**) [12].





Практически обязательным условием замены диазогруппы на галоген является присутствие металла или его соли [28]. Диазониевая группировка имеет сильный электроноакцепторный характер, поэтому на атоме углерода, связанном с ней, имеется относительно высокий отрицательный заряд. Об этом свидетельствует величина химического сдвига в спектрах ^{13}C ЯМР. Для замещения диазогруппы на галоген необходимо связать π -электроны данной группы с помощью образования комплекса, тем самым уменьшить электронную плотность на атоме углерода. В образующемся циклическом переходном состоянии на атоме углерода электронная плотность падает и становится возможным замещение диазониевой группы. При сравнении структур солей диазония и нитрозаминов очевидно, что прямое нуклеофильное *инсо*-замещение нитрозаминогруппы на галоген маловероятно. Следовательно, в реакцию вступает промежуточный продукт, имеющий на атоме углерода высокий положительный заряд. В качестве такого продукта могут выступать протонированные по атому азота либо другого гетероатома соединения, которые не превращаются в соли диазония:



Подтверждением данной гипотезы является то, что при низкой концентрации галоген аниона происходит гидролиз нитрозаминогруппы либо денитрозирование с получением амина. Вторым объяснением этого процесса может послужить превращение нитрозамина в соль диазония, распад по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$ с образованием карбокатиона и быстрое взаимодействие с галоген анионом. Соль диазония может быть перехвачена с помощью реакции азосочетания. Однако в этом превращении реакционная способность гетероциклических нитрозаминов чрезвычайно мала. Так, 3-метил-5-нитрозамино-1,2,4-тиадиазол **8** с диметиланилином в спирте дает азосоединение с выходом 35 % лишь при выдержке в течение 6 месяцев [9]. В слабокислой среде реакция ускоряется. При сочетании нитрозаминобензимидазола **12** с 2-нафтолом в уксусной кислоте, образуется через сутки азосоединение с выходом 79 % [16]. Аналогично реагируют и производные 1,3,4-триазола **5** [10]. Была обнаружена интересная зависимость времени реакции азосочетания 2-нафтола с метилнитрозаминотиадиазолом **8** от количества эквивалентов серной кислоты [9] (табл. 1.1). Сочетание проводили в метаноле при 0 °С. Как видно из таблицы, нитрозамин **8** имеет очень низкую реакционную способность. Смещение равновесия нитрозамин – соль диазония вправо значительно ускоряет

реакцию, несмотря даже на то, что азосочетание является основно-каталитическим процессом.

Таблица 1.1.

Сочетание 3-метил-5-нитрозаминотиадиазола с 2-нафтолом
в присутствии серной кислоты [9]

Количество эквивалентов H_2SO_4	Время реакции	Выход, %
0,1	2–3 месяца	50
0,3	20 дней	59
1,7	22 часа	64
3,3	5 часов	74

Таким образом, превращение нитрозаминов в галогенпроизводные вероятнее всего происходит через протонирование гетероциклического ядра.

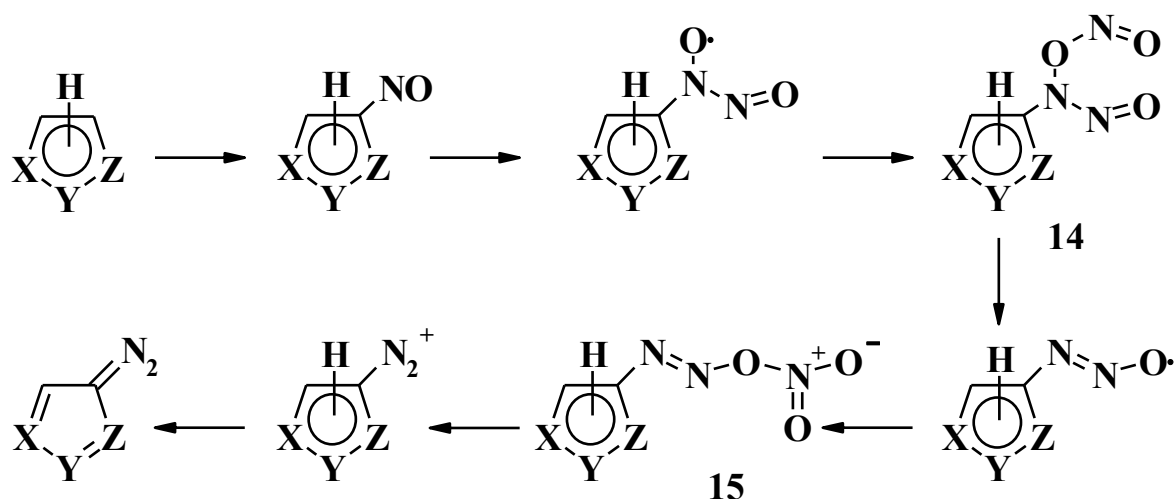
1.2. Получение гетероциклических diaзосоединений

Гетероциклические нитрозамины под действием эфирата трехфтористого бора легко превращаются в соли диазония [13, 17]. Диазотирование гетариламинов в концентрированных кислородсодержащих или борфтористоводородной кислотах обычно дает соли диазония [3]. При наличии аминогруппы в бензольном ядре конденсированных гетероциклов условия диазотирования не отличаются от типичных, характерных для ароматических аминов и образуются соли диазония. В тех случаях, когда аминогруппа находится непосредственно в гетероцикле, методы и условия получения diaзосоединений варьируются в очень широких пределах.

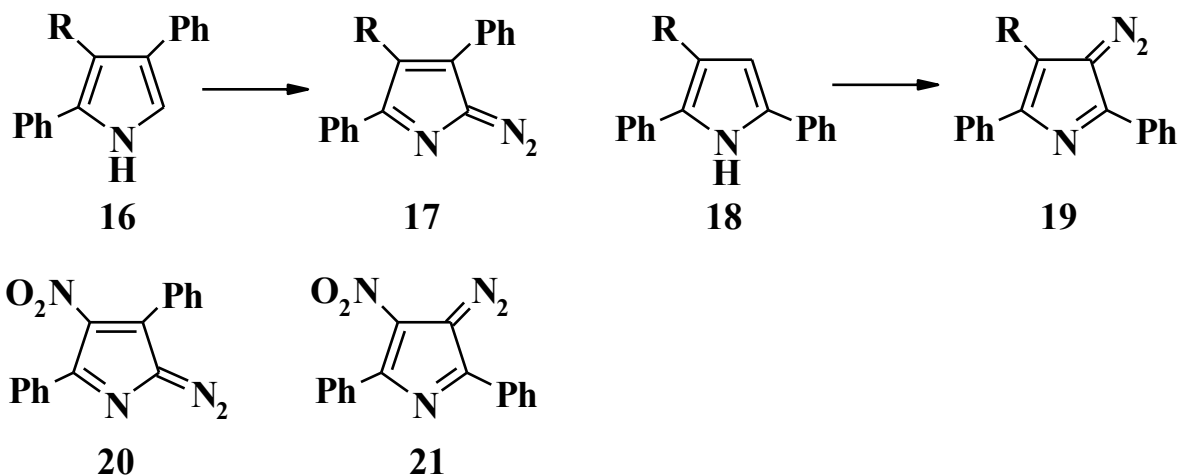
Все синтетические методы, доступные для получения пятичленных гетероциклических diaзосоединений, могут быть разделены на два типа. Первый включает методы непосредственного введения diaзогруппы в кольцо, а второй – превращение других группировок в diaзофункцию.

1.2.1. Прямое введение diaзогруппы

Обработка пирролов и пиразолов, имеющих свободное положение в цикле, избытком нитрита натрия в слабо кислой среде или буферном растворе при пониженной температуре приводит к соответствующим diaзосоединениям. Механизм прямого введения diaзогруппы включает образование нитрозопроизводного под действием азотистой кислоты или N_2O_3 [29]. Дальнейшее присоединение 2 моль NO приводит к интермедиату **14**, который посредством либо гомолитической диссоциации и повторного присоединения NO, либо внутримолекулярной перегруппировки, превращается в **15**. Отщепление нитрат аниона от **15** дает ион диазония, который, при кислотном взаимодействии, превращается в diaзоазол.



При использовании в этой реакции соответствующих пирролов **16**, **18**, имеющих только одно свободное положение, были получены 2-дiazо- и 3-дiazопроизводные **17**, **19** [30, 31]. Следует отметить, что в случае получения 2-дiazопирролов **17** реакция протекает медленнее и с существенно более низкими выходами – менее 10 %. В пирролах, имеющих два незамещенных положения (R=H), наряду с получением diaзосоединения также наблюдается введение нитрогруппы в цикл. В результате основными продуктами превращения являются 2-дiazо-4-нитропиррол (**20**) и 3-дiazо-4-нитропиррол (**21**).

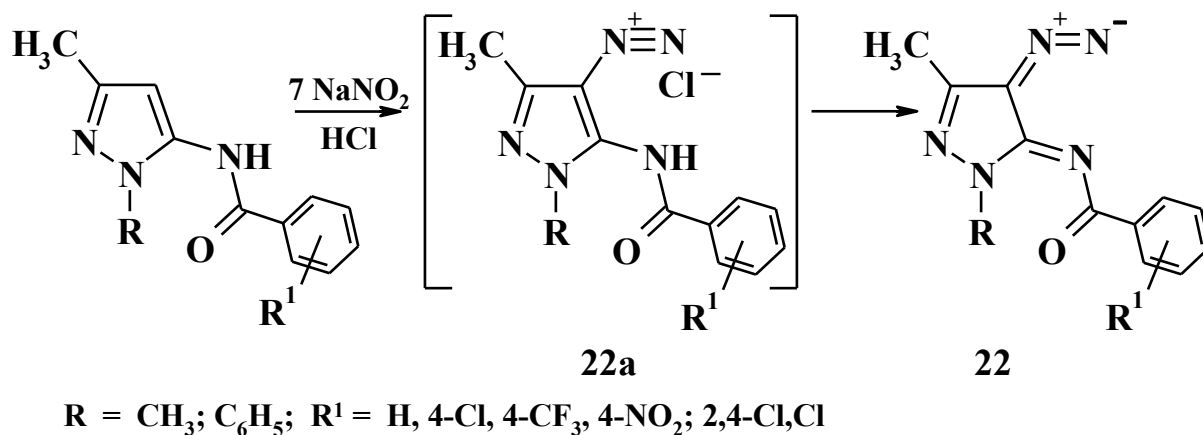


Прямое введение diaзогруппы при обработке производных пиразола избытком нитрита натрия является также эффективным методом синтеза 4-diazопиразолов, широко используемым при их получении [32–38]. Диметильное производное получено при проведении реакции в сильной кислоте [33], тогда как дифенильное производное синтезировано в уксусной кислоте в присутствии уксусного ангидрида [32].

3-Diazо-4-фенилпиразол удалось получить только при катализируемом ацетатом ртути (II) нитрозировании через образование 3-ацетилртутного производного, которое затем превращалось в нитрозосоединение и далее – в соль diaзония [32].

Прямое введение diaзо- или diaзониевой группы возможно и в пиразольный цикл, замещенный по атому азота гетероцикла. Так, реакция 1-

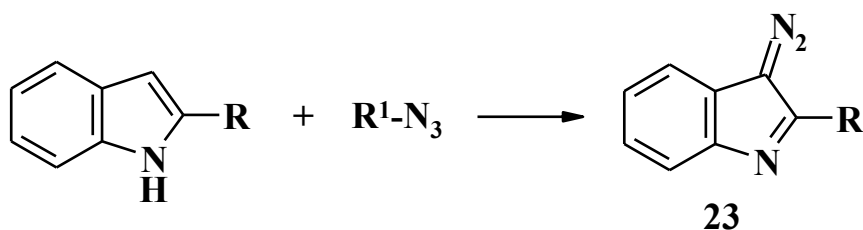
метил- или 1-фенил-3-бензамидо-5-метилпиразола с семью молями нитрита натрия в соляной и уксусной кислоте дает соль диазония **22a**. Однако как показали данные элементного анализа, ИК-спектроскопии (частота колебаний диазогруппы находится в пределах 2130–2150 см⁻¹) и РСА, продуктом данного превращения является хинондиазид **22** [37]:



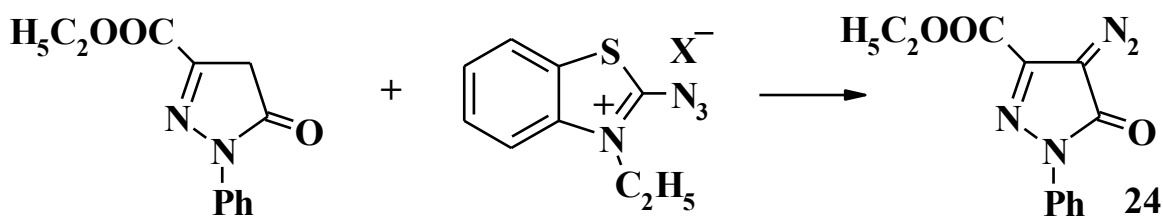
Соединения **22** обладают умеренной противогрибковой и антибактериальной активностью, однако некоторые из производных ($R^1 = 2,4\text{-di-Cl}, 4\text{-CF}_3$) превосходили действие амикацина.

Попытка провести аналогичное прямое введение диазогруппы в ряду индола не увенчалась успехом; реакция остановилась на стадии образования нитрозопроизводного, которое практически полностью существует в неактивной оксимной форме [39]. Аналогичные превращения в ряду индазолов и имидазолов также не дали положительного результата [32].

Прямое введение диазогруппы в азольное кольцо также наблюдается при обработке азолиевых солей азидами. Этот метод с успехом используется для получения диазоциклопентадиена [40]. Однако в синтезе диазоазолов этот метод не нашел широкого применения. Так, при обработке литиевой соли 2,5-диметилпиррола тозилазидом были зафиксированы только следы 3-диазопиррола [30], хотя 2-замещенные индолы при диазопереносе с хорошим выходом превращаются в соответствующие 3-диазопроизводные **23** [41].



Из пиразолона в мягких условиях был синтезирован с высоким выходом 3-карбэтоксидиазо-1-фенилпиразол-5-он (**24**) при непосредственном введении диазогруппы с помощью соли 2-азидо-3-N-этилбензтиазолил хлорида [42]. В тех же самых условиях при проведении реакции с тозилазидом диазосоединение сочетается с исходным пиразолоном, так как диазоперенос с этим реагентом возможен только в основных условиях.



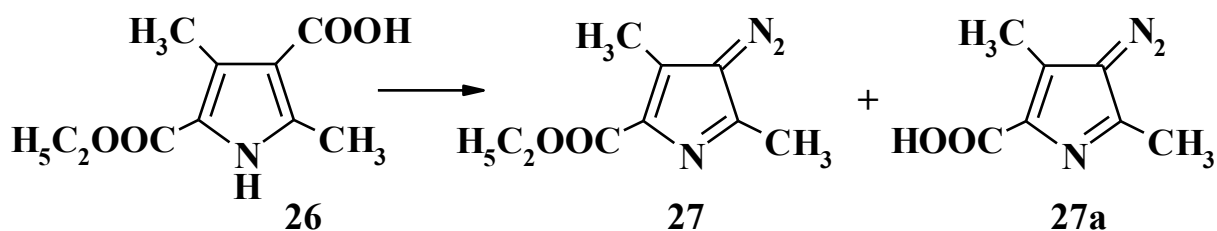
Таким образом, непосредственное введение диазогруппы представляет несомненный интерес, но находит применение, ограниченное несколькими соединениями в ряду пирролов и пиразолов, и не может быть использовано для синтеза широкого ряда пятичленных гетероциклических диазопроизводных в препаративных количествах.

1.2.2. Превращение функциональных групп

Традиционным методом, который используется для получения диазосоединений, является диазотирование аминогруппы. Для синтеза из соли диазония в диазосоединение в ряде случаев необходима последующая нейтрализация. Этот метод нашел широкое применение в синтезе диазоазолов. Основная проблема, с которой приходится сталкиваться, касается доступности и/или устойчивости исходных аминопроизводных.

Гетероциклические нитрозопроизводные также могут быть превращены в диазосоединения. Подобная трансформация является разновидностью прямого введения диазогруппы. Так, 3-диазо-2,5-дифенилпиррол получен окислением 3-нитрозопиррола с помощью N₂O₃ [30]. Фактически, в том случае, если промежуточное нитрозопроизводное может быть выделено, очищено и в дальнейшем окислено азотистой кислотой или N₂O₃, то выходы синтезируемых диазосоединений значительно увеличиваются [30]. В ряду имидазолов окисление нитрозогруппы было использовано для синтеза 5-диазо-4-фенилимидазола [43].

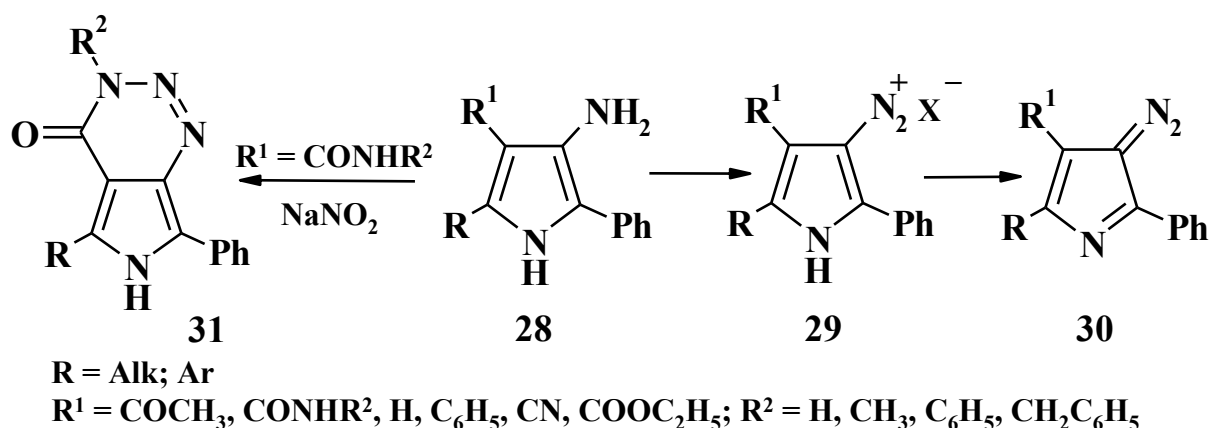
Для получения диазосоединений пятичленных гетероциклов в литературе также приводятся способы, основанные на окислении гидразонов [44], тозилгидразонов и оксимов [44] или замещении легко уходящих групп, таких как карбоксильная [10]. Например, пиррол-3-карбоновая кислота **26** в буферном растворе при действии азотистой кислоты дает 3-диазопроизводное **27** замещением карбоксильной группы наряду с 3-диазо-5-карбоновой кислотой (**27a**), образующейся в результате дальнейшего гидролиза [31].



Однако наиболее распространенным методом является обычное диазотирование аминов. Синтез диазосоединений и солей диазония на основе различных гетероциклов данным способом будет рассмотрен отдельно.

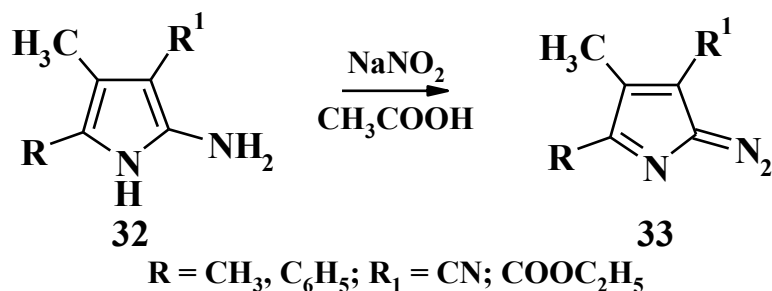
Диазопирролы и диазоиндолы

Синтез 3-дiazопирролов **30** возможен прямым диазотированием соответствующих аминсоединений **28**. Реакция проводилась в уксусной кислоте со стехиометрическим количеством нитрита натрия, и diaзопирролы были выделены с хорошими выходами при подщелачивании реакционной массы карбонатом натрия и тщательном контроле температуры как в ходе процесса диазотирования, так и во время нейтрализации [45–48]. Для диазотирования менее электронообогатенных пирролов была использована смесь соляная кислота/ацетон и последующая нейтрализация водным раствором аммиака [49, 50].

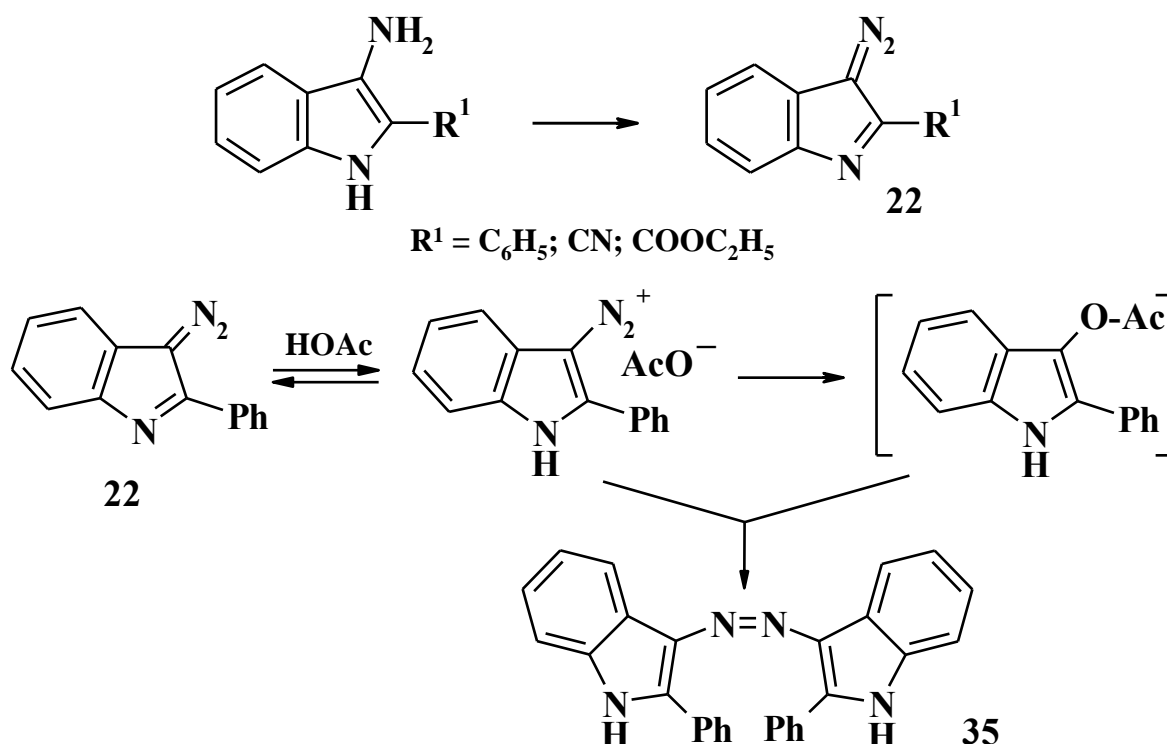


Диазотирование 3-аминопиррол-4-карбоксамидов **28** ($\text{R}^1 = \text{CONH}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Ph}$) в различных условиях с отличным выходом непосредственно приводит к образованию пирроло[3,4-*d*]-1,2,3-триазинов (**31**) благодаря реакции внутримолекулярного сочетания [51] (см. раздел 1.3).

Синтез 2-diazопирролов **33** прямым диазотированием 2-аминопирролов **32** в атмосфере азота при жестком соблюдении температурного режима (0 °C) осуществлен с выходами 40–76 %. [52–56]



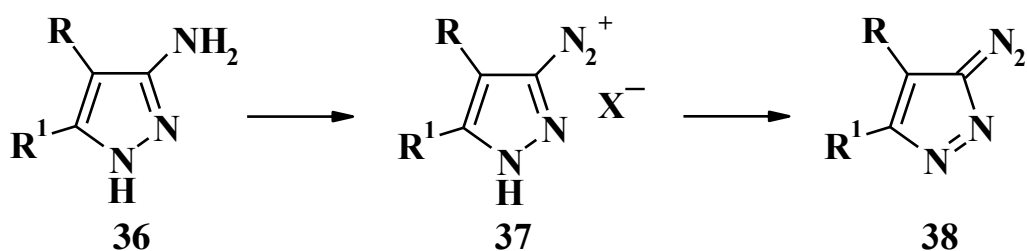
При диазотировании 3-аминоиндолы в уксусной кислоте стехиометрическим количеством нитрита натрия и последующей нейтрализацией Na_2CO_3 или NH_4OH с хорошими выходами получены 3-diaзоиндолы **22** [57]. Авторы [58] отмечают, что во время всего процесса синтеза 3-diaзо-2-фенилиндол необходимо тщательное регулирование температуры, так как при проведении реакции диазотирования при комнатной температуре, образующееся diaзосоединение сразу вступает в реакцию азосочетания, приводя, в конечном итоге, только к получению азосоединения.



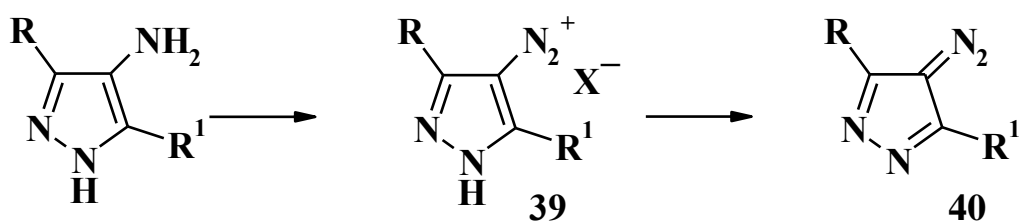
Наиболее вероятно, что образующаяся соль диазония разлагается, давая *O*-ацетильное производное, которое реагирует со второй молекулой соли с получением азосоединения и отщеплением уксусной кислоты.

Диазопиразолы и диазоиндазолы

Обычно диазопиразолы и диазоиндазолы получают из соответствующих аминопроизводных.



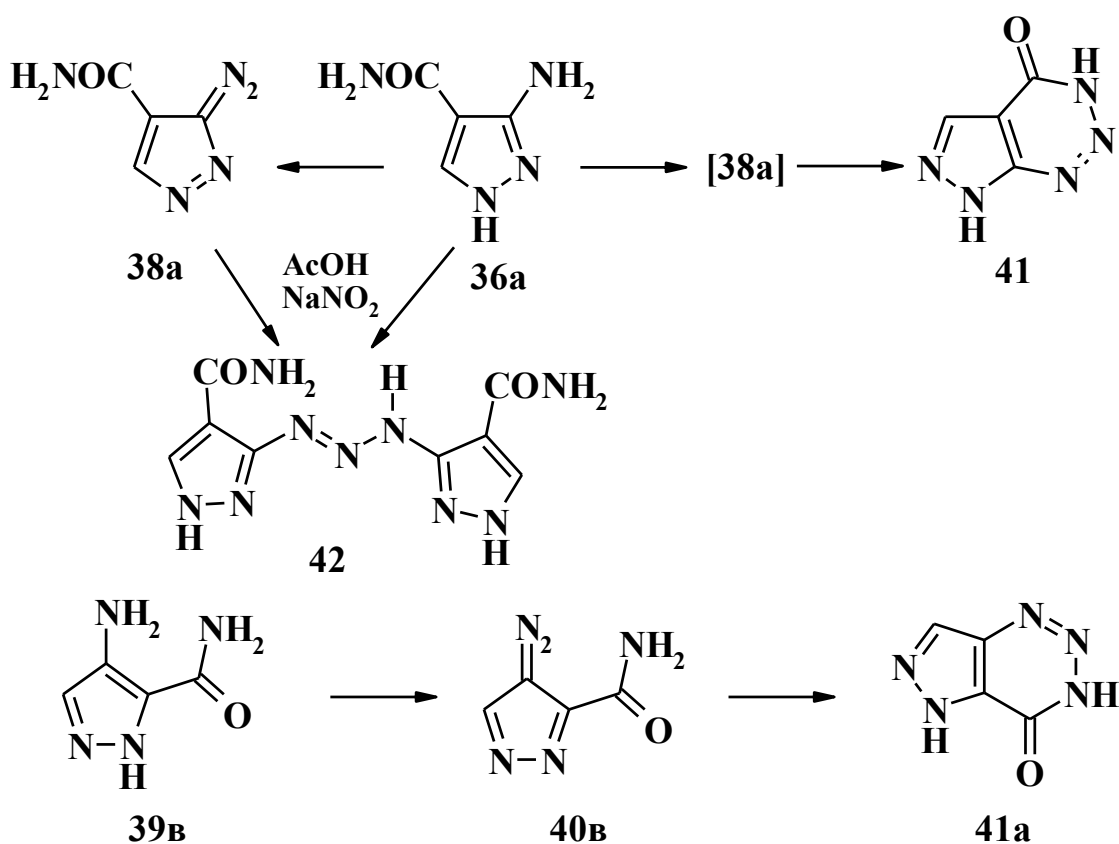
$R^1 = H, R = H; Ph; C_6H_4-p-OCH_3; SCH_3; SCH_2Ph; SO_2Ph; NHCH_3$
 $R = H, R^1 = Br; C_6H_5; COOCH_3; COC_2H_5; CONH_2; R^1 = H; Alk; Ar$



$R = R^1 = H$ (а); $R = R^1 = CH_3$ (б); $R = H, R^1 = CONH_2$ (в);
 $R = H, R^1 = COOCH_3$ (г); $R = H, R^1 = COOC_2H_5$ (д);
 $R = H, R^1 = Ph$ (е); $R = H, R^1 = SCH_3$ (ж); $R = H, R^1 = SO_2Ph$ (з);
 $R = H, R^1 = Br$ (и); $R = CH_2-C_6H_5, R^1 = Ph$ (к); $R = COC_6H_5, R^1 = Ph$ (л)

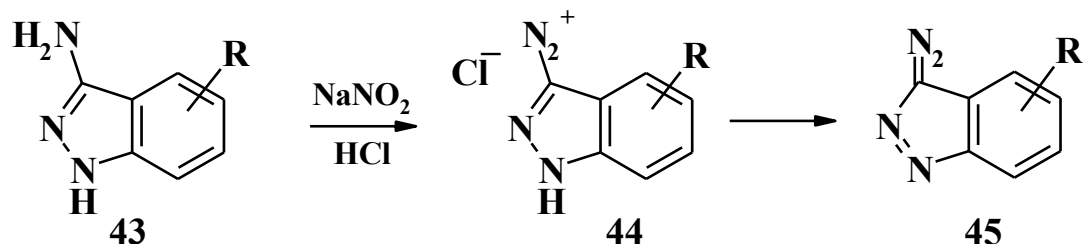
Реакция протекает достаточно легко, продукты выделяют с preparативными выходами. Для диазотирования, как правило, используют водные растворы нитритов щелочных металлов, но также описаны методы диазотирования алкилнитритами в органических растворителях [43, 59–62]. Применяются различные типы и смеси кислот в диапазоне от слабой уксусной кислоты до сильной борфтористоводородной [63–65]. В сильных кислотах, таких как HBF_4 , H_2SO_4 , HCl и H_3PO_4 , при диазотировании пиразола образуются соли диазония [46, 47, 48, 66–74], тогда как при проведении процесса в уксусной кислоте были получены триазены [46]. Некоторые из выделенных 3-диазонийпиразолов **37** были превращены в диазосоединения **38** [46, 47, 48, 70, 73].

Регулирование кислотности среды необходимо в тех случаях, когда возможна конкурентная реакция внутримолекулярной циклизации. Так, 3-диазопиразол-4-карбоксамид (**38a**, $\text{R} = \text{CONH}_2$) был выделен только при диазотировании соответствующего амина эквимольным количеством нитрита натрия в разбавленной соляной кислоте или при использовании вместо свободного основания гидросульфата аминопиразола [75, 47]. В присутствии избытка соляной кислоты или при увеличении загрузок были получены пиразолотриазинон **41** и бис-пиразолилтриазен **42** [47]. Подобная ситуация наблюдалась при получении 4-диазопиразол-3-карбоксамида **40в** [66, 76]. Более подробно синтез пиразолотриазинонов **41** и **41a** рассмотрен в разделе 1.3.

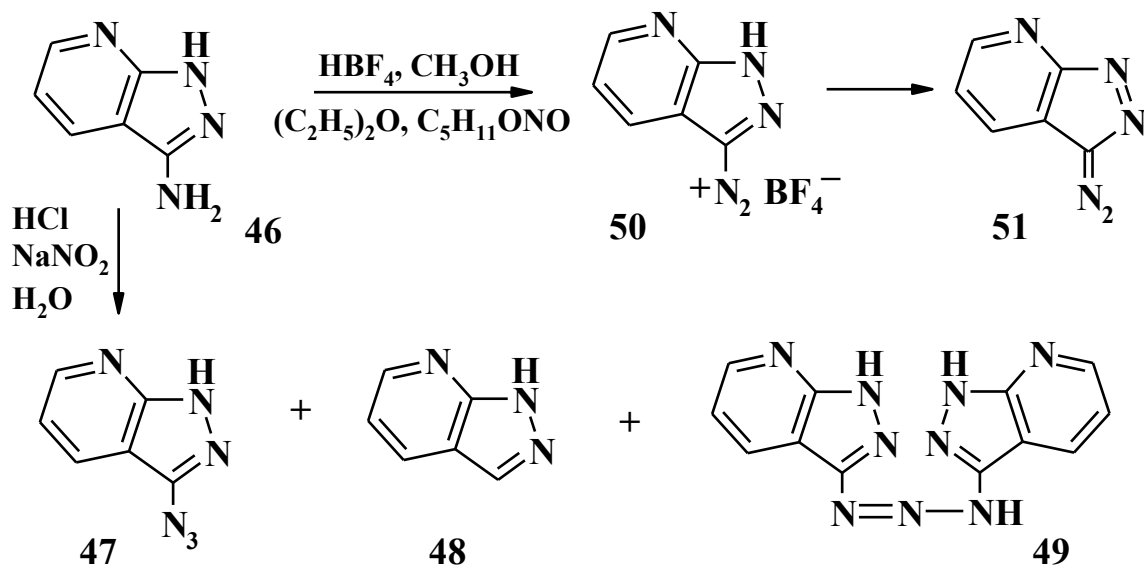


Для нейтрализации реакционной смеси при получении диазосоединений используют широкий ряд оснований.

При диазотировании 3-аминоиндазола **43** и его производных нитритом натрия в соляной кислоте или смеси соляной и уксусной кислот с последующим добавлением основания синтезированы диазоиндазолы **45** [57, 77–82].



Изучение реакции диазотирования 3-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридина **46** дало несколько необычные результаты [83]. Так, при взаимодействии этого соединения с нитритом натрия в соляной кислоте основными продуктами, выделенными в результате реакции, были азидопиразолопиридин **47**, пиразолопиридин **48** и симметричный триазен **49**.



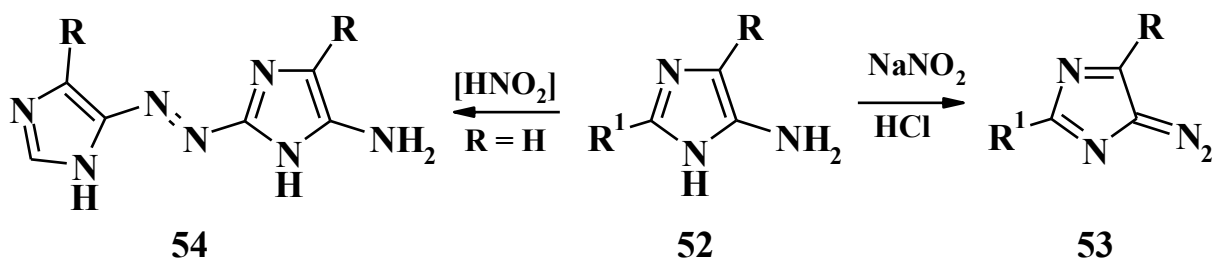
В то время как в безводных условиях с изоамилнитритом и борфтористоводородной кислотой образуется соль диазония **50**, которая после подщелачивания до pH 6–7 превращается в 3-диазопроизводное **51** [83]. Следовательно, увеличение электроноакцепторных свойств гетерокольца в пиразолопиридине **46**, по сравнению с индазолом, приводит к тому, что в разбавленной кислоте происходит азоаминосочетание образующегося диазосоединения с исходным амином. Диспропорционирование триазена **49** дает соединения **47** и **48**.

Диазоимидазолы

В основном синтез диазоимидазолов осуществляется с помощью реакции диазотирования соответствующих аминов. Однако процесс осложнен чрезвычайной неустойчивостью как ряда исходных аминамидазолов, особенно, содержащих электронодонорные заместители в кольце, так и образующихся диазоимидазолов [84, 85], вследствие чего часто необходимо про-

водить реакцию при достаточно низкой температуре (минус 10 °С). Так, для того, чтобы получить 5-дiazоимидазол **53** ($R, R^1 = H$), необходимо вначале синтезировать *in situ* 5-аминоимидазол **52** из соответствующего имидазол-карбамата [86]. В этих синтезах обычно используются сильные кислоты и нитриты щелочных металлов. В отличие от соединений ароматического ряда, при диазотировании гетариламинов, содержащих в соседнем положении карбоксамидную, карбоксамидиновую и карбоксгидразидную группировки, в ряде случаев удается выделить диазосоединения. Использование избытка нитрита эффективно затрудняет протекание конкурирующей реакции циклизации при получении 5-дiazоимидазол-4-карбоксамида **53б** ($R=H, R^1=CONH_2$) [87], который может быть выделен с высоким выходом только при строгом контроле за условиями реакции [88–93]. Из реакционной массы diaзоимидазолы обычно выделяют фильтрацией [94] или экстракцией подходящими органическими растворителями [95].

В отличие от пирролов, пиразолов и индазолов, диазотирование амидов и эфиров 5-аминоимидазол-4-карбоновой кислоты в 1–2 н. HCl дает только diaзоимидазолы **53**, а не соли diaзония [95, 96]. При взаимодействии широкого ряда 5-аминоимидазолов **52** с $NaNO_2$ в 1 н. HCl в твердом виде были выделены индивидуальные 5-дiazоимидазолы **53** [87–100].



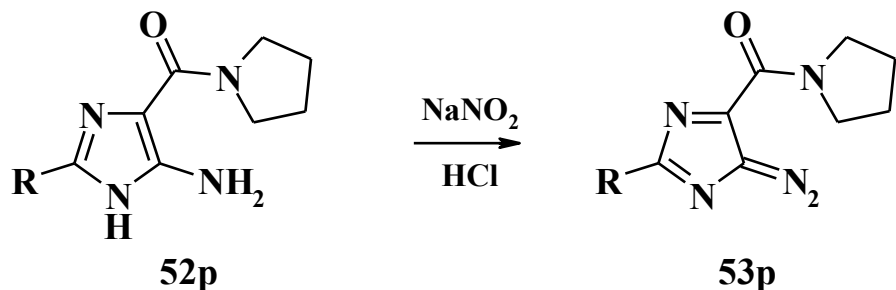
$R^1 = H, R = H$; $COOC_2H_5$ (а); $CONH_2$ (б); $CONHCH_3$ (в); $CONHCH_2COOH$; $CONHCH_2C_6H_5$; $CONH-C_6H_5$; CN (г); NO_2 (д); CON_3 (е); $COOH$ (ж); $C(=NH)SCH_3$ (з); $C(=O)SCH_3$ (и); $C_6H_4-R^3$; $CON(CH_3)_2$ (к); $CONHOH$;
 $R^1 = SH$; SCH_3 ; $R = COOC_2H_5$ (л, м); $CONH_2$ (н, о); Ph ; $R^1 = C_6H_5, R = CONH_2$ (п); Ph
54 $R=CN$; $CONH_2$

Наибольшее распространение в изучении реакций получили diaзоимидазолы **53а-д**. При проведении реакции diaзоимидазолы выпадали в осадок, либо их экстрагировали неполярным растворителем. Конечно, в реакционной массе присутствуют и соли diaзония **53А**, которые находятся в равновесии с diaзоимидазолами **53**.

Следует отметить, что diaзоимидазолы способны к самосочетанию. Так, при диазотировании 5-аминоимидазол-4-карбоксамида **52б** и 5-амино-4-цианоимидазола **52г** с количественным выходом образуются соответствующие имидазолилазоимидазолы **54**.

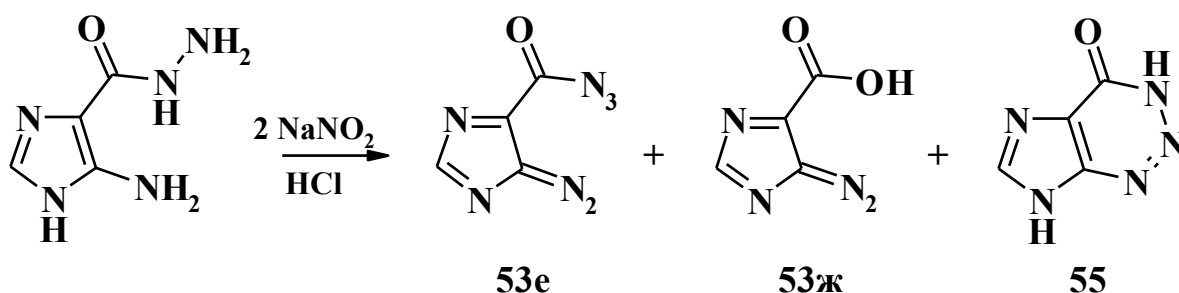
Кроме того сами diaзоимидазолы, способные к разрушению под действием ультрафиолета и не подверженные реакции циклизации, представляют интерес в качестве гербицидов.

Так, производные 5-дiazоимидазол-4-карбоксамида, содержащие в амидной группе пирролидоновый остаток, проявляют действие против *Candida albicans*, *Candida lypholitica*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus niger* [101]. Среди полученных соединений имеются активные соединения, фторфенильные производные действует в концентрации 10 мкг/мл.

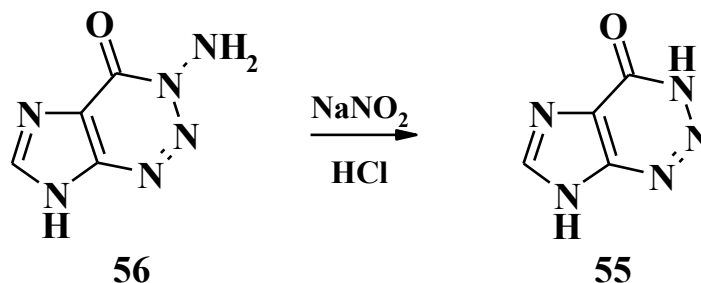


$\text{R} = \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7; i\text{-C}_3\text{H}_7; n\text{-C}_4\text{H}_9; \text{C}_6\text{H}_5; n\text{-F-C}_6\text{H}_4; n\text{-Cl-C}_6\text{H}_4; n\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4; m\text{-F-C}_6\text{H}_4; m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4; o\text{-F-C}_6\text{H}_4; o\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$

В отличие от результатов диазотирования пиразолоаминокарбоксгидразида (см. раздел 1.3) аналогичная реакция с 5-аминоимидазол-4-карбоксгидразидом приводит к сложной смеси продуктов, из которой выделены следующие соединения – 5-дiazоимидазол-4-карбоксазид (**53e**), 5-дiazоимидазол-4-карбоновая кислота (**53ж**) и имидазо[4,5-*d*]1,2,3-триазин-4-он (**55**) [102].



Соединение **53ж** образуется в результате гидролиза **53e**, а **55** благодаря дезаминированию **56** при взаимодействии с нитрозирующей смесью.

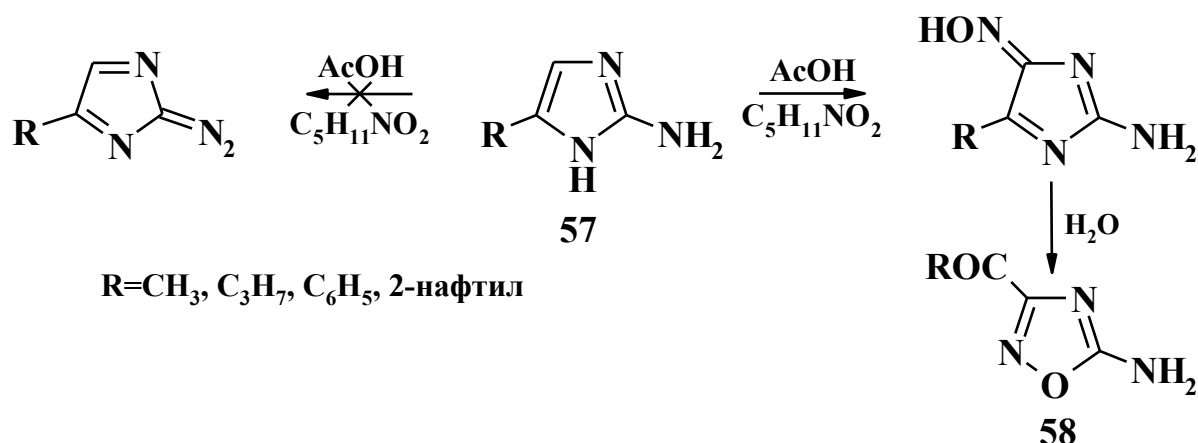


В отличие от пиразольного производного в аминокимидазолкарбоксгидразиде происходит одновременное взаимодействие аминок- и гидразидной групп с азотистой кислотой.

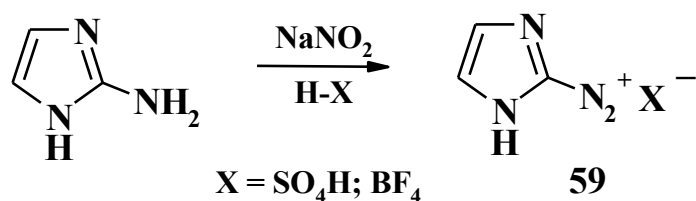
Диазотирование 5-амино-4-нитроимидазола (**52ж**) в 1–3 н. HCl приводит к неразделимой смеси продуктов, поэтому для получения индивидуаль-

ного нитродиазоимидазола (**53ж**) реакцию диазотирования проводили в 20 % H_2SO_4 при комнатной температуре [97]. При синтезе незамещенного 5-диазоимидазола и 5-диазо-4-метилимидазола попытки выделить их из реакционной массы были безуспешны, так как эти соединения в растворе находятся в форме солей диазония, а при повышении pH до 4–5 происходит их деструкция [91]. При диазотировании 2-метокси-5-аминоимидазол-4-карбоксамид нитритом натрия в 1 н. соляной кислоте и изоамилнитритом в уксусной кислоте также наблюдалось расщепление имидазольного цикла. Диазосоединение **53** ($\text{R} = \text{C}(=\text{NH})\text{SCH}_3$) удалось синтезировать лишь с 10 % выходом при двухфазном диазотировании в системе вода-хлороформ, так как с выходом 70 % образуется 4-метилтиоимидазо[4,5-*d*][1,2,3]триазин [92]. Аналогично имидазолам, описанным выше, при диазотировании 5-аминоимидазол-4-карботиоамида и его *N*-метильного производного, а также ряда соединений имеющих *NH*-фрагмент, нитритом натрия в 1 н. HCl получены циклические продукты (см. раздел 1.3).

При взаимодействии 4-замещенных 2-аминоимидазолов с изоамилнитритом в уксусной кислоте диазосоединения получить не удалось. В этих условиях наблюдалось нитрозирование имидазольного цикла, а нитрозоимидазолы при нагревании в воде подвергались рециклизации в оксадиазолы **58** [103, 104].

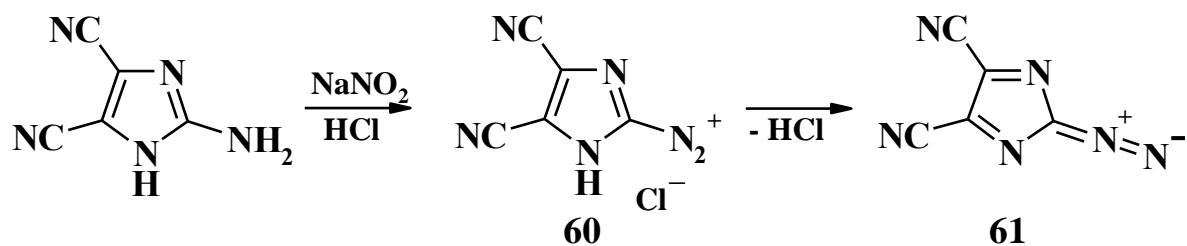


В то же время, диазотирование незамещенного 2-аминоимидазола в 2 н. серной или 10 % борфтористоводородной кислотах нитритом натрия протекает обычно с образованием соли диазония **59** [67, 105].



Аналогично, в 10–50 % борфтористоводородной кислоте с нитритом натрия 5-аминоимидазол и его производные превращаются в тетрафторбораты имидазолилдиазония **59** [87, 88], один из которых удалось выделить из реакционной массы [106].

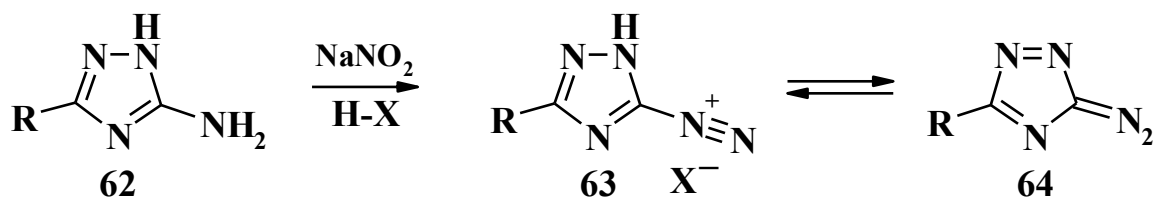
При диазотировании 2-аминоимидазол-4,5-динитрила образуется соответствующий диазоний хлорид **60**, выделяемый в твердом виде.



Однако при хранении из соли **60** элиминируется HCl и образуется диазосоединение **61** [94, 100].

Диазотриазолы

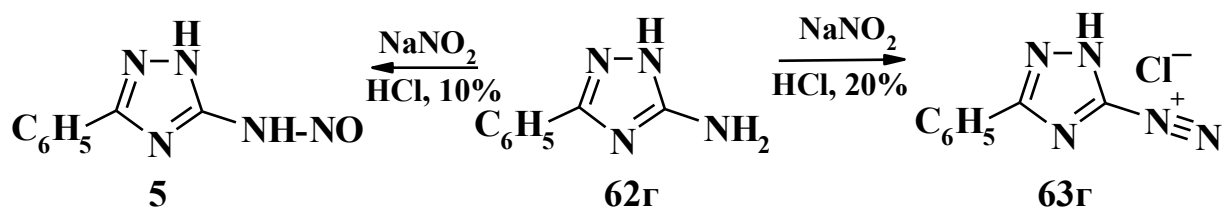
В отличие от π -избыточных гетероциклических систем в случае диазотирования аминотриазолов в разбавленной соляной кислоте нитритом натрия образуются соответствующие нитрозамины, либо хлор- или гидроксипроизводные. Поэтому используют сильные кислоты, такие как азотная, серная, борфтористоводородная или концентрированная соляная кислоты [14, 15, 67, 70, 107, 108]. И только в работе [96] приведены данные о методе получения диазотриазолов под действием изоамилнитрита в уксусной кислоте.



$\text{R} = \text{H}$ (а); CH_3 (б); C_2H_5 (в); C_6H_5 (г); SCH_3 (д); SC_2H_5 (ж); COOH (з)

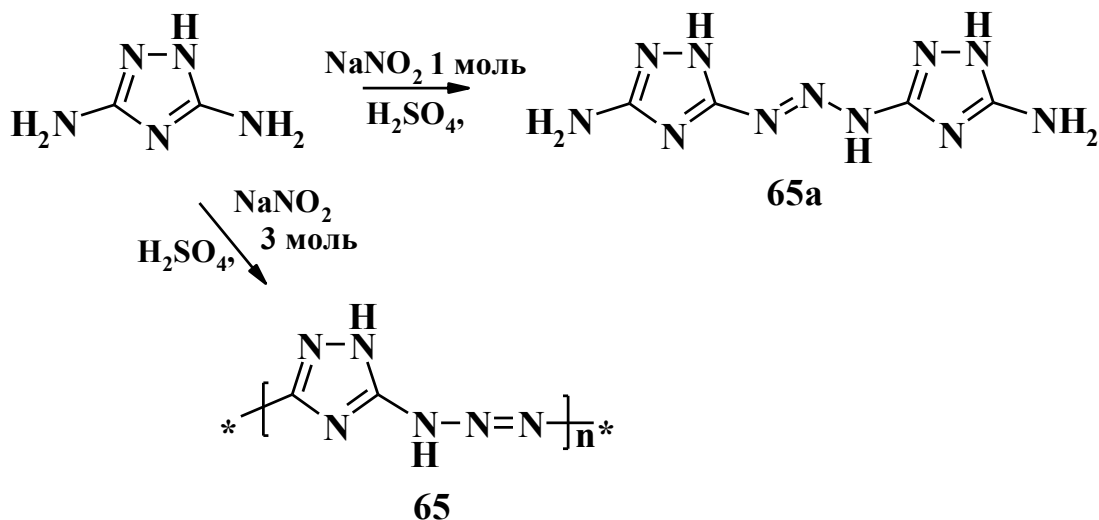
$\text{X} = \text{NO}_3$; SO_4H ; PO_4H_2 ; BF_4 ; Cl

При проведении реакции в 8–10 % соляной кислоте или в смеси уксусной и серной кислот из 3-нитрофенил-, 3-карбокси-, 3-карбметокси-5-амино-1,2,4-триазолов получены соответствующие 5-дiazотриазолы (**64**) [107], а не нитрозамины или соли диазония.



Взаимодействием 3-фенил-5-амино-1,2,4-триазола (**62г**) с нитритом натрия в 10 % соляной кислоте, в отличие от проведения реакции в 20 % соляной кислоте, также как и в случае 3-алкилзамещенных триазолов [10], получен нитрозамин **5**, а не соль **63г** [15]. Вероятно, при диазотировании 3-этил-5-амино-1,2,4-триазола в соляной кислоте также образуется нитрозамин, так как из реакционной массы было выделено 5-хлорпроизводное.

В случае 3,5-диамино-1,2,4-триазола даже в концентрированной серной кислоте происходит “самосочетание” с образованием политриазена **65**, либо триазена **65a**.



Был также описан пример реакции диазотирования тозиламинотриазола в серной кислоте, приводящий к образованию соответствующего диазосоединения с последующим гидролизом тозильной группы [109].

Условия диазотирования 5-амино-1,2,3-триазолов практически не отличаются от 1,2,4-триазолов с получением соответствующих 5-диазо-1,2,3-триазолов **66**. Лишь, 5-диазо-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (**67**), так же, как соответствующее имидазольное производное, в кислой, нейтральной и быстро в щелочной средах превращается в 1,2,3-триазоло-[4,5-*d*][1,2,3]триазин-4-он [96]. Для того чтобы избежать циклизации, диазотирование 5-амино-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды проводили в безводных условиях в CH_3COOH изоамилнитритом.

Таким образом, в зависимости от условий при диазотировании аминотриазолов образуются либо соли диазония, либо диазосоединения. Лишь в отдельных случаях, в отличие от 1-замещенных производных, из 5-амино-1,2,4-триазолов получены нитрозамины, причем при изменении pH равновесие легко смещается в сторону диазосоединения или соли диазония.

Диазотетразол

Несмотря на то, что 5-дiazotetrazol (**68**) был первым полученным гетероциклическим диазосоединением [1], из-за чрезвычайно высокой взрывоопасности попытки его выделения к успеху не приводили. Некоторые характеристики, описывающие это соединение [110], удалось получить лишь спустя много лет. Как считает автор [110], при диазотировании 5-аминотетразола (**67**) изоамилнитритом в тетрагидрофуране, насыщенном сухим HCl, с последующей экстракцией продукта эфиром, образуется диазоний хлорид (**69**), так как в ИК спектре частота валентных колебаний диазогруппы находится при 2275 см^{-1} . Но анализ газового состава продуктов взаимодействия этилена и оксида этилена с реагентами, образующимися в результате разложения со-

единения **69**, показывает, что в молекуле исходного диазотетразола хлористый водород отсутствует. Вероятно, автором был получен 5-диазотетразол (**68**), а не соль диазония **69**. При диазотировании амина **67** нитритом натрия в CH_3COOH получен 1,3-дитетразолилтриазен (**70**) [111].

Таким образом, в зависимости от условий диазотирования и свойств гетероцикла образуются соли диазония, диазосоединения, нитрозамины, либо продукты их внутримолекулярной циклизации и самосочетания. А в зависимости от условий проведения реакции диазотирования, соли диазония остаются в растворе, выделяются в твердом виде или превращаются в диазосоединения.

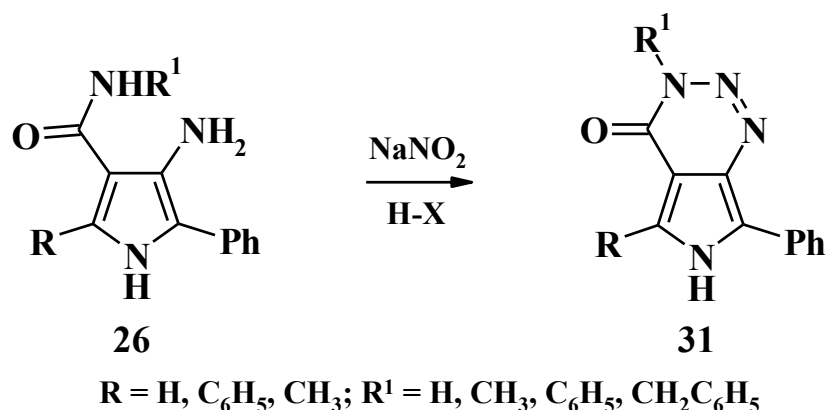
1.3. Реакции внутримолекулярного C- и N-азосочетания солей диазония и диазосоединений

В ароматическом ряду при диазотировании аминов при наличии в *o*-положении *NH*- или *SH*-групп образуются циклические продукты, а не соли диазония [112]. Так диазотирование *o*-фенилендиамина дает бензо-1,2,3-тризол, *o*-аминотиофенола – бензо-1,2,3-тиадиазол, антраниламида – бензо-1,2,3-триазин-4-он. Это объясняется тем, что неподеленная электронная пара находится в плоскости цикла, то есть коэффициенты атомной орбитали НСМО диазогруппы и ВЗМО соседней группировки велики. Для циклизации не требуется поворота групп – это так называемые гетероэлектроциклические реакции [113, 114].

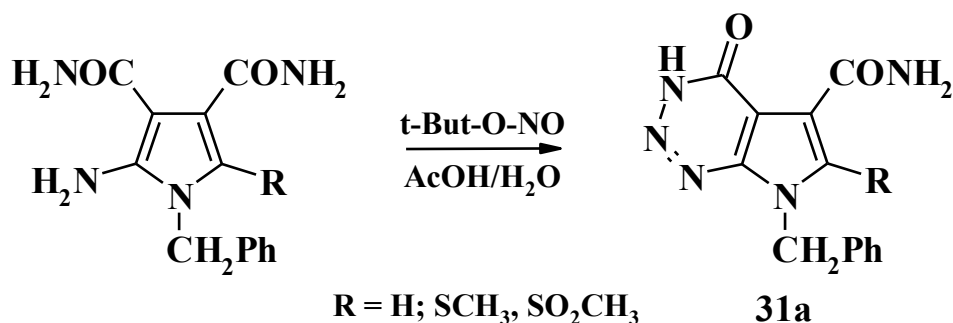
Нередко при тех же заместителях гетероциклические соли диазония или диазосоединения выделяются из реакционной массы в твердом виде (см. предыдущий раздел). Однако нередко непосредственно при диазотировании происходит циклизация по гетероэлектроциклическому механизму. Либо при изменении рН или нагревании раствор диазосоединений, содержащих в *o*-положении группировку с *NH*- или *SH*-фрагментом подвергаются циклизации. Данное превращение зачастую является конкурентной реакцией при целенаправленном синтезе веществ. Поэтому целесообразно рассмотреть эти процессы в отдельном разделе.

1.3.1. Гетероэлектроциклические реакции

Диазотирование 3-аминопиррол-4-карбоксамидов **26** в различных условиях приводит к образованию пирроло[3,4-*d*]-1,2,3-триазинов (**31**) [51]. При диазотировании пиррольного производного реакционную массу нейтрализовали аммиаком. Проведение реакции в уксусной кислоте или водном ацетоне давало те же соединения. В последних случаях циклизуется соль диазония. Авторы считают, что реакция идет по электроциклическому механизму.

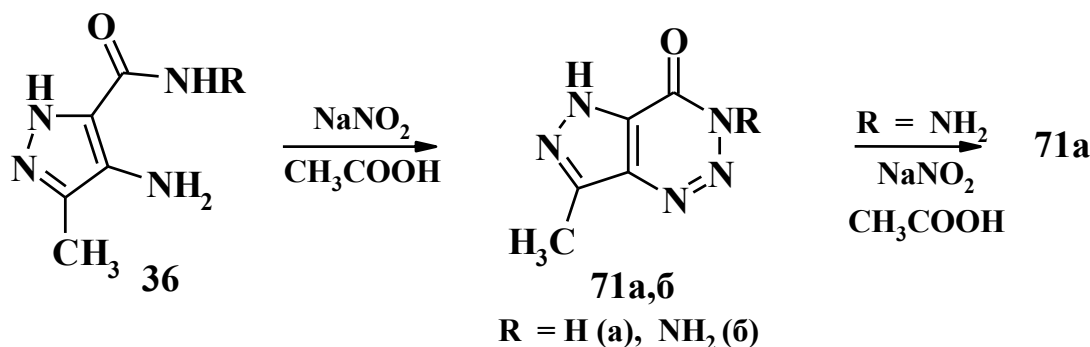


Для того чтобы избежать нежелательного процесса циклизации необходимо проводить диазотирование аминопирролов в среде близкой к нейтральной, либо в органическом растворителе алкилнитритом.



С помощью замены карбонильной группы на хлор и его замены на аминofункцию синтезированы амино-, триазоло- и цианопирролотриазины [115].

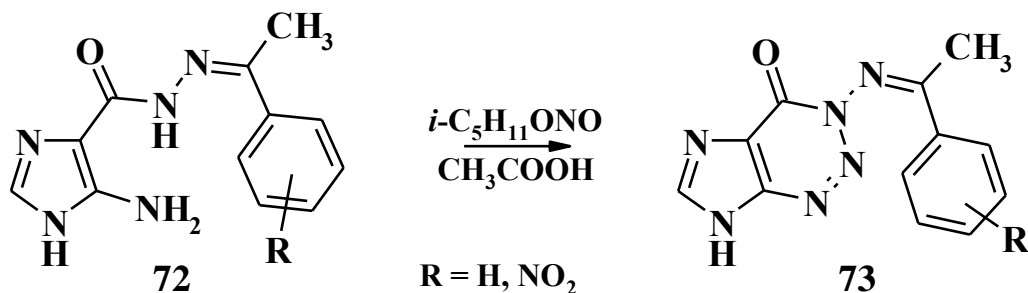
Как отмечалось в разделе 1.2., диазотирование 3-аминопиразол-4-карбоксамида и 4-аминопиразол-5-карбоксамида в сильных кислотах, либо при нейтрализации реакционной массы образуются пиразолотриазиноны **41** и **41a** [66, 76]. Аналогичный процесс протекает и в случае наличия заместителей в пиразольном ядре или в карбоксамидной группе.



Так, при диазотировании 4-амино-3-метилпиразоло-5-карбоксамида и -5-карбоксгидразида образуются соответствующие 7-метилпиразоло[4,3-*d*]1,2,3-триазин-4-оны (**71a,6**). По мнению авторов, реакция идет по электроциклическому механизму. При использовании двукратного избытка нитрита натрия 7-метил-3-амино[4,3-*d*]1,2,3-триазин-4-он диазотируется и превращается в

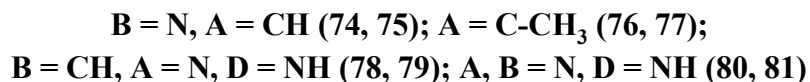
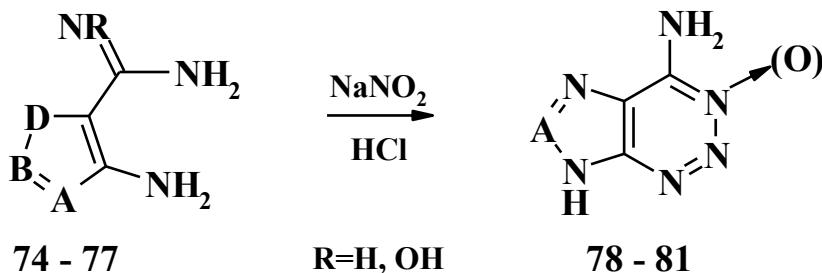
соединение **71a** [66]. В случае диазотирования в соляной кислоте 5-аминопиразол-4-карбоксамида (**36**) с молярным количеством нитрита натрия удается выделить соль диазония [47].

Аналогично 5-аминопиразол-4-карбоксгидразиду **36b** взаимодействие изоамилнитрита в уксусной кислоте с гидразонами 5-аминоимидазол-4-карбоксгидразида (**72**) приводило также только к циклическим продуктам гидразонам 3-аминоимидазо[4,5-*d*]1,2,3-триазин-4-онам (**73**) [102].

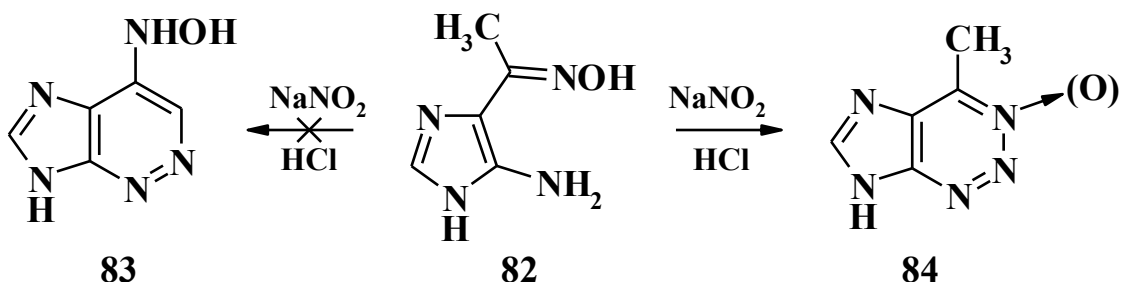


Диазосоединение в реакционной массе не было зафиксировано. Гидролиз соединений **73** дает 3-аминоимидазо[4,5-*d*]1,2,3-триазин-4-он (**55**). Диазотирование незамещенного 5-аминоимидазол-4-карбоксгидразида приводило к сложной смеси соединений, одним из которых было соединение **55** (см. раздел 1.2.).

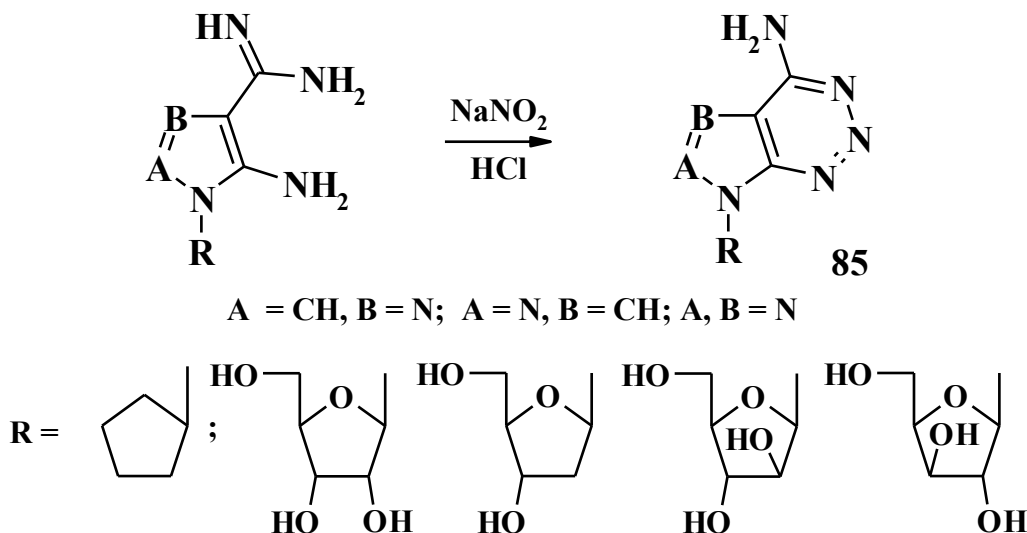
При диазотировании 4-карбамидина и 4-амидоксима 5-аминоимидазола, 5-аминопиразола и 1,2,3-триазола (**76**, **77**) образующиеся диазосоединения циклизируются нацело уже в процессе синтеза [66, 116], давая при этом соответствующие конденсированные 1,2,3-триазины (**78–81**).



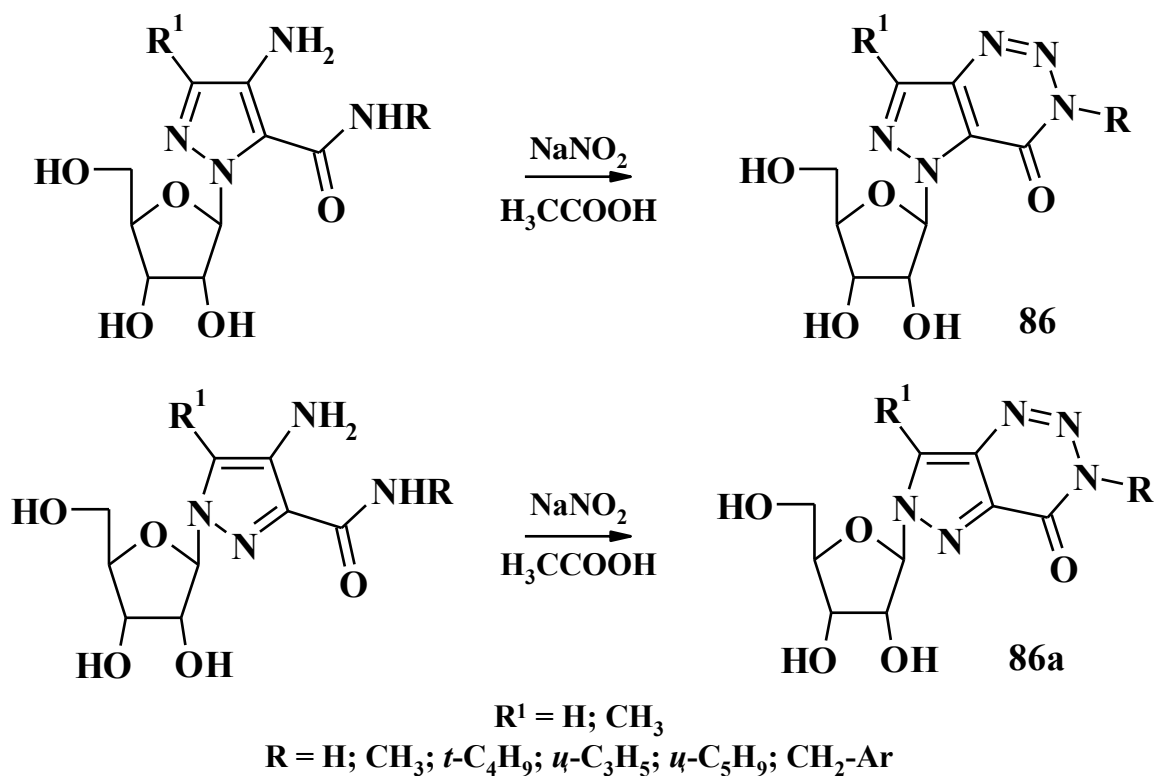
Диазотирование оксима **82** [116] приводит не к имидазо[4,5-*c*]пиридазину (**83**), а к 3-*N*-оксиду имидазо[4,5-*d*]триазина (**84**):



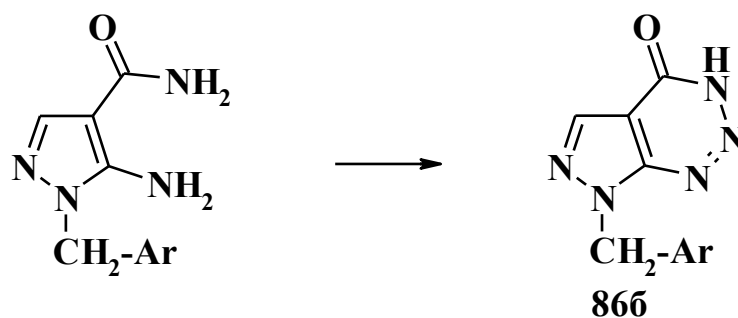
При рассмотрении условий диазотирования [117] можно отметить то, в реакцию гетероэлектроциклизации вступают, по всей вероятности, диазосоединения, а не соли диазония. Однако диазотирование нуклеозидов 5-аминопиразол-, 5-аминоимидазол-, 5-амино-1,2,3-триазол-4-карбоксаминов дает уже соли диазония. Они подвергаются циклизации также во время диазотирования, давая производные 2-азааденозина (85):



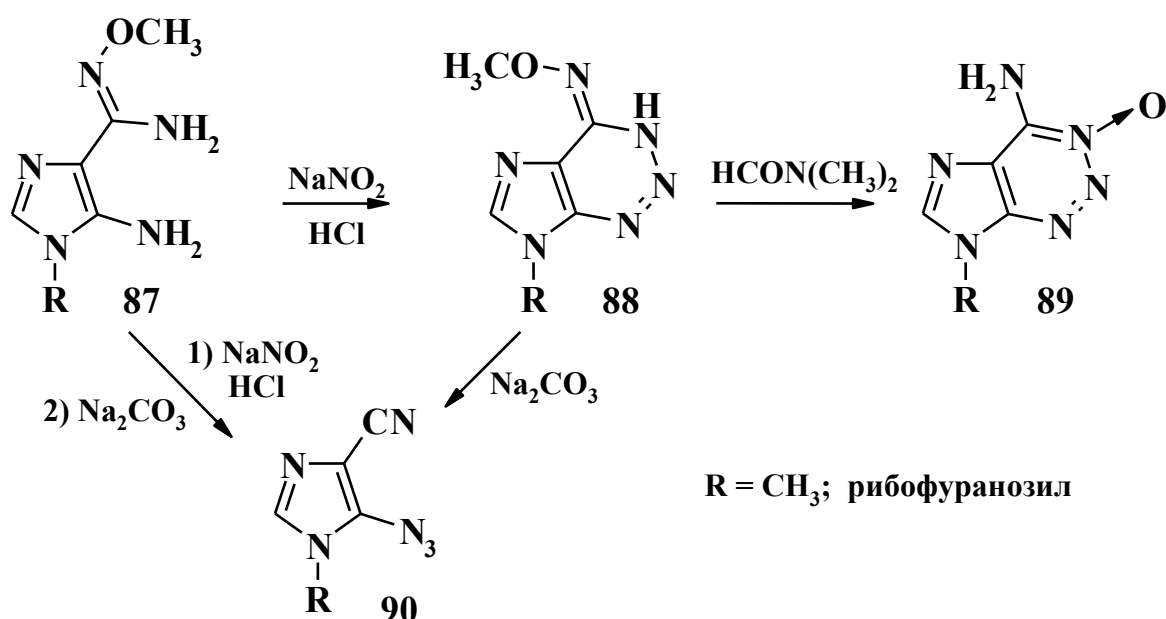
Аналогично проходит реакция 1-рибофуранозил-5-амино-4-пиразолкарбоксаминов [118]:



Точно также диазотирование 1-замещенных 3-аминопиразол-4-карбоксаминов [119] дает только конденсированные пиразоло-1,2,3-триазины:

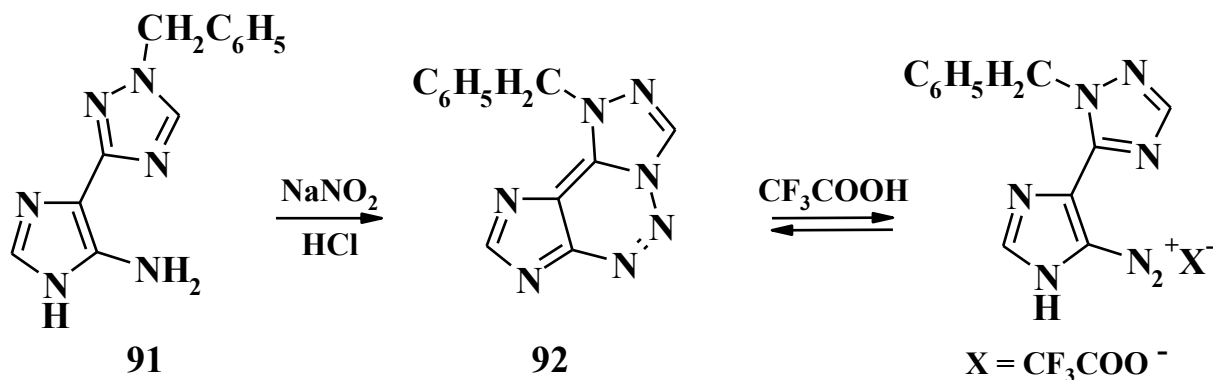


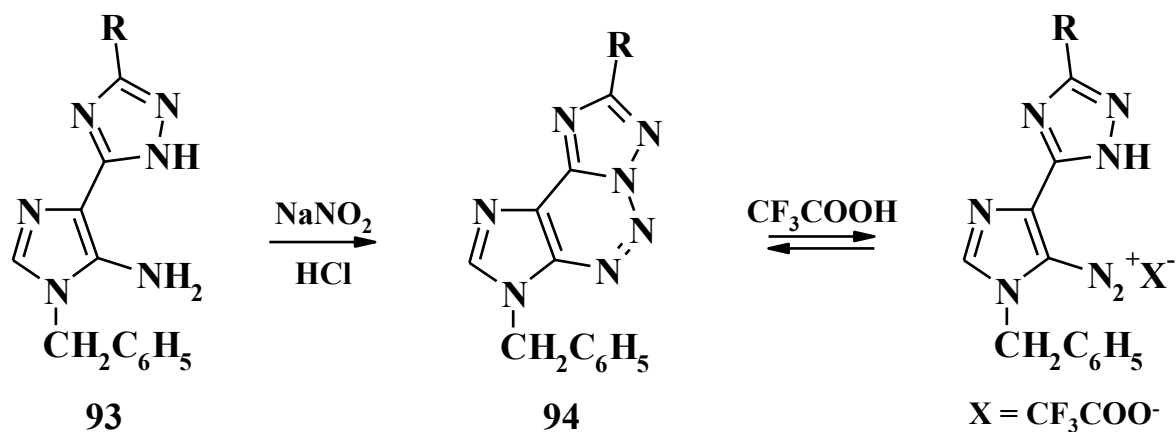
При диазотировании О-метиламидоксима **87** [120] также происходит циклизация, имидазотриазин-4-метилимидоксим **89** при действии диметилформамида превращается в производные N-оксида 2-азааденина. При действии соды цикл разрушается, давая производные 5-азидоимидазол-4-карбонитрила.



Интерес к синтезу производных 2-азааденина и 2-азагипоксантина был обусловлен тем, что они являются потенциальными антиметаболитами и могут обладать цитостатическим действием. Однако их активность была относительно невелика.

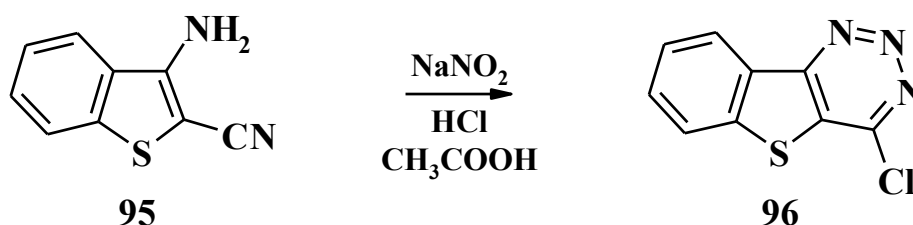
Аналогично протекает реакция и с 4-(1,2,4-триазолил-3-*R*)-5-аминоимидазолами (**91**) [121].



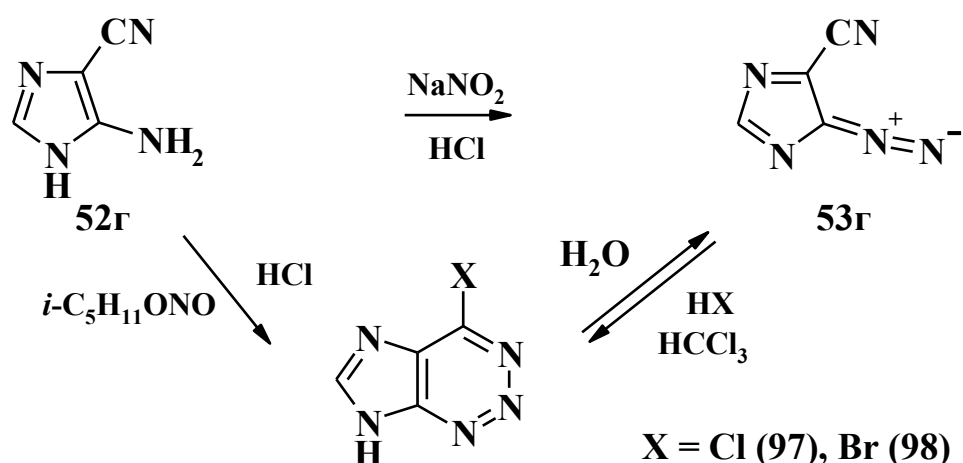


Авторами показано [121], что имидазотриазины **92**, **94** в трифторуксусной кислоте находится в равновесии с соответствующими солями диазония.

Необычная циклизация наблюдается при диазотировании 2-циано-3-аминобензотиофена **95** в уксусной кислоте с безводным HCl [122]:

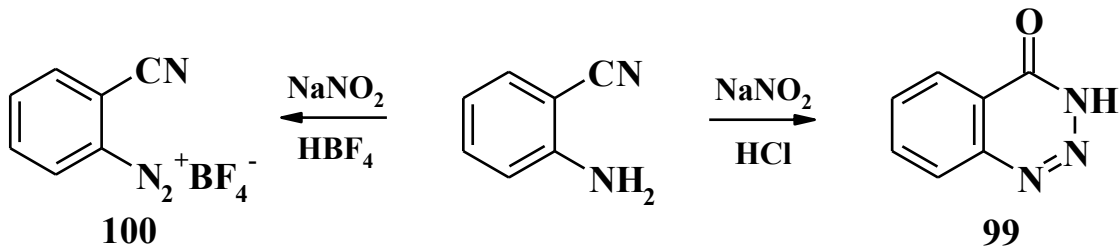


При этом образуется 4-хлорбензотиофено[3,2-*d*]1,2,3-триазин (**96**). Нами найдено, что при диазотировании 5-аминоимидазол-4-карбонитрила (**52г**) в воде образуется 5-диазо-4-карбонитрил (**53г**), выделенный в твердом виде. При взаимодействии имидазола **52г** с изоамилнитритом в абс. спирте насыщенном HCl вместо соли диазония был выделен 4-хлоримидазо[4,5-*d*]1,2,3-триазин (**97**) [88, 123].

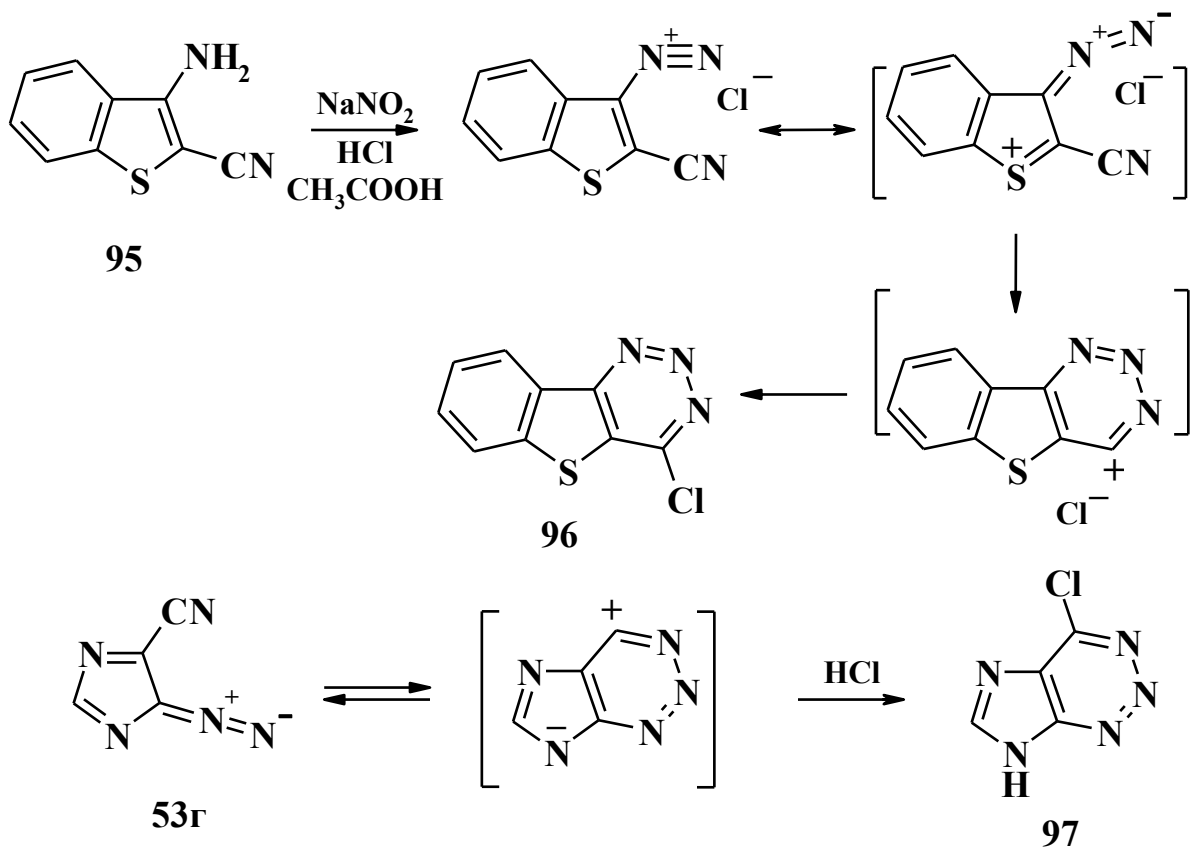


Соединение **97** было получено также из диазоимидазола **53г** при насыщении хлороформного или метанольного раствора HCl. С сухим HBr образуется бромимидазотриазин **98**, а с HF или HBF₄ реакция не идет. Атом хлора легко замещается на нуклеофилы, но при попытке гидролиза в воде был получен не 2-азагипоксантин, а диазосоединение **53г**.

В случае *o*-аминобензонитрила при диазотировании получен бензо-1,2,3-триазин-4-он (**99**), а в борфтористоводородной кислоте устойчивый бензонитрилдиазоний тетрафторборат **100**:

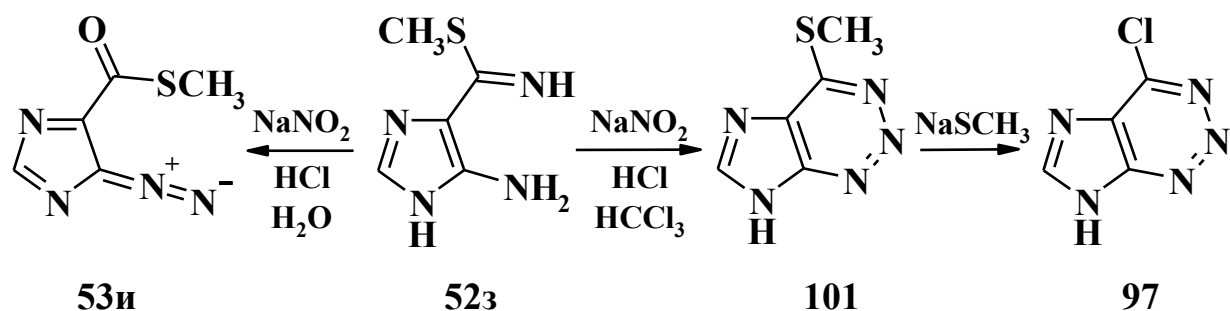


Попытки циклизации соли диазония **100** в хлорбензотриазин [124] в различных условиях были безуспешны. В условиях получения бензотиотриазина аминобензонитрил не вступает в реакцию диазотирования. Одно из объяснений столь разительного отличия гетероциклических диазосоединений от бензопроизводных может быть представлено на следующей схеме:



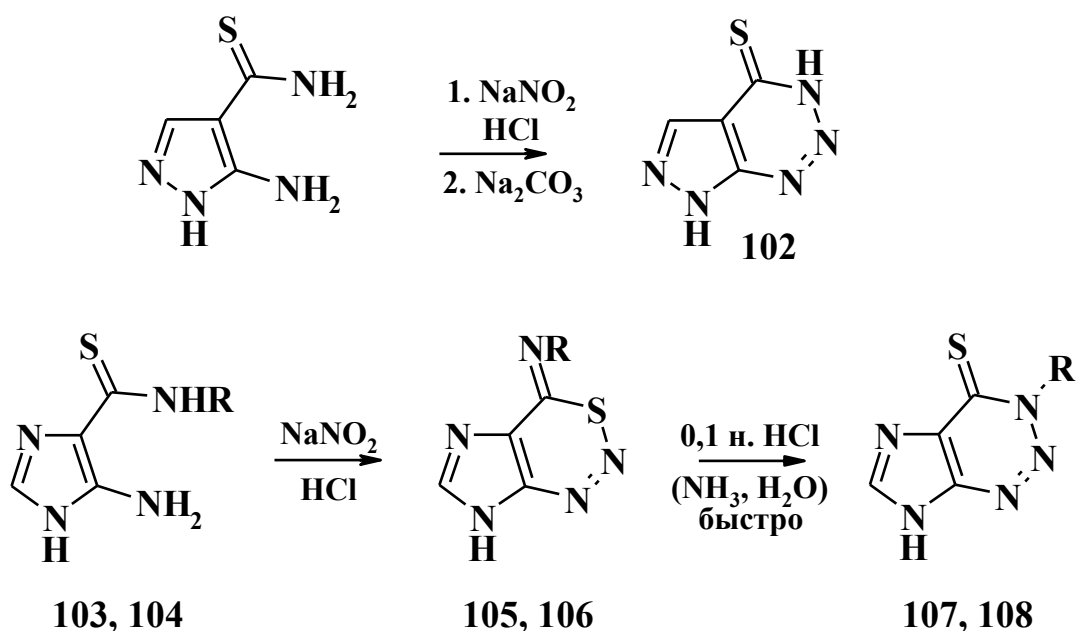
При этом циклизация может протекать по гетероэлектроциклическому механизму, а последним этапом реакции является присоединение хлористого водорода к цвиттер-иону.

Взаимодействие *S*-метилового эфира 5-аминоимидазол-4-карбиминовой кислоты (**36**) с нитритом натрия и соляной кислотой [125] в водно-хлороформной эмульсии приводит к получению 4-метилтиоимидазо[4,5-*d*]1,2,3-триазина (**37**), который был получен также и из триазина **34**:

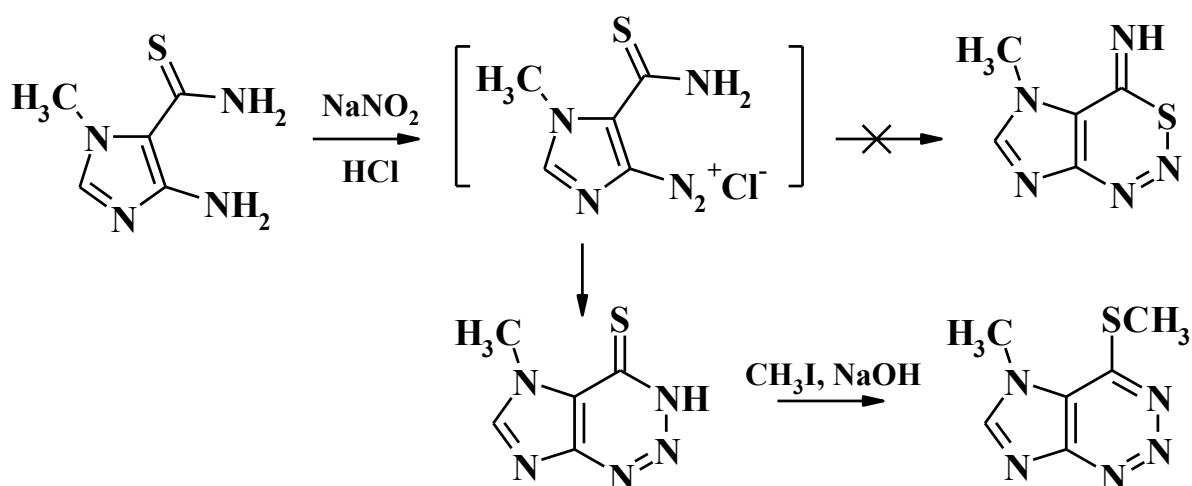


И в данном случае выделить диазосоединение не удастся. Однако если проводить реакцию только в водном растворе, то получают *S*-метильный эфир 5-диазоимидазол-4-тиокарбоновой кислоты (**53и**).

Нами показано, что при диазотировании 5-аминопиразол-4-карботиоамида с незначительным выходом получен пиразоло[4,5-*d*]1,2,3-триазин-4-тион (**102**) [124]. Аналогично при диазотировании 5-аминоимидазол-4-карботиоамидов (**103**, **104**) мы ожидали получения производных 6-меркапто-2-азapurина. Однако все спектральные характеристики выделенных веществ (^1H ЯМР, УФ, ИК, масс-спектры) резко отличались от имидазотриазинов. Анализ спектральных характеристик позволил идентифицировать полученные соединения как 1-имино- и 1-метилиминоимидазо[4,5-*d*]-1,2,3-тиадиазины (**105**, **106**) [126, 127]. Показано, что эти соединения медленно в 0,1 н. HCl и быстро в водном NH_3 рециклизуются в триазины **107**, **108**.



При диазотировании 1-метил-4-аминоимидазол-5-карботиоамида соль диазония также не выделяется, но полученный продукт имеет те же спектральные характеристики, что и соединение **107** [128]. Метилирование йодистым метилом дает *S*-метильное производное, имеющее УФ спектр близкий к **107**. Данное соединение было использовано в качестве модельного вещества при доказательстве структуры рибофуранозильного производного.



Таким образом, нами обнаружена уникальная циклизация, которая протекает, по всей вероятности, только для диазосоединений, но не солей диазония.

Нами найдено [124], что в 1 н. HCl рециклизация практически не идет – через сутки обнаружены лишь следы триазинов **107**, **108**, а в 0,1 и 0,01 н. HCl они выделяются с количественным выходом. В водном аммиаке выход составлял около 70 %. Благодаря существенному различию УФ спектров тиадiazинов и триазинов была изучена кинетика реакции рециклизации. Измерение для тиадiazинов **105**, **106** проводилось при λ 280 и 283 нм, триазинов **107**, **108** при λ 315 и 313 нм, соответственно. Семейство спектральных кривых проходило через три изобестических точки, что свидетельствует об отсутствии третьего стабильного партнера в реакции или накоплении промежуточного продукта. Результаты кинетических исследований представлены в табл. 1.2.

Таблица 1.2

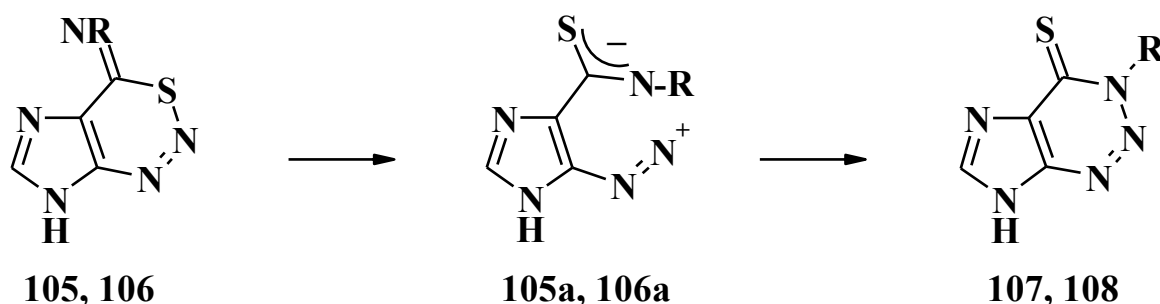
Константы скорости реакции рециклизации имидазотиадiazинов **105**, **106**
в имидазотриазиинтионы **107**, **108** в 0,1 и 0,01 н HCl

№ соед.	$k \cdot 10^5, \text{с}^{-1}$, при температуре °K							ΔH^\ddagger , кДж/ моль	ΔS^\ddagger , Дж/ моль град	ΔG^\ddagger , кДж/ моль
	303	313	318	323	328	333	343			
105		2,3 17,9*	4,5	7,0 41,5*	11,4	21,7 95,6*		90,4	-47,7	105,0
106	6,3	20,0		61,8		195	460	90,4	-33,6	102,1

*в 0,01 н HCl

Значения констант скорости реакции первого порядка определяли при каждой температуре как среднеквадратичную величину из четырех параллельных измерений. Относительная погрешность при интервале надежности 0,98 не превышала 5 %. Активационные параметры противоречат концепции гетероэлектrocиклических реакций. Совершенно очевидно, что рециклиза-

ция может идти только через образование диазосоединения, то есть переходное состояние должно быть более рыхлым, чем исходное соединение. Однако энтропия активации имеет отрицательное значение. Это может быть в том случае, если в переходном состоянии появляется пара зарядов. Для перехвата диазосоединения в реакционную массу был введен диметиланилин. Ожидаемое азосоединение было обнаружено в следовых количествах. Следовательно, скорость рециклизации выше скорости азосочетания. Высокое значение величины энтальпии активации может говорить о том, что лимитирующей стадией превращения является разрыв связи N–S в промежуточном соединении, которое не лежит на координате прямой реакции. По всей вероятности имеет место прототропное превращение. Наиболее вероятными промежуточными соединениями с разделением зарядов являются цвиттер-ионы **105a**, **106a**:



Квантово-химический расчет по методу AM1 показал, что в случае **105a**, **106a** наибольшая электронная плотность находится на атоме азота, а в случае диазоимидазолтиоамида на атоме серы. В соли диазония этого же соединения наибольшая электронная плотность имеется на атоме азота. Таким образом, соли диазония тиамидов будут вступать в реакцию циклизации по атому азота, давая 1,2,3-триазины. В имидазоле имеется возможность быстрого превращения в условиях реакции соли диазония в диазосоединение, поэтому и выделяются имидазотиадазины.

При диазотировании 1-алкил-5-аминоазоло-4-карбоксамидов во всех случаях образуются циклические азоло[4,5-*d*]1,2,3-триазин-4-оны, соли диазония зафиксировать не удастся. И в этом превращении наиболее вероятным механизмом является гетероэлектроциклическая реакция. Так, при диазотировании [119] 1-замещенных 4-карбоксамидо-5-аминоимидазолов и пиразолов были выделены соответствующие 1,2,3-триазин-4-оны **109**, **110**. Следует отметить, что при попытке получения из соединения **109** алкилпроизводное хлоримидазотриазина **111** с помощью хлористого тионила был выделен соответствующий 5-хлоримидазол-4-карбоксамид, наблюдалось расщепление триазинового цикла и замена диазониевой группы на хлор. Обработка **109** фенилфосфордихлоридом в присутствии 4-диметиламинопиридина приводила к получению четвертичной соли **112**, которая легко реагировала с нуклеофилами.

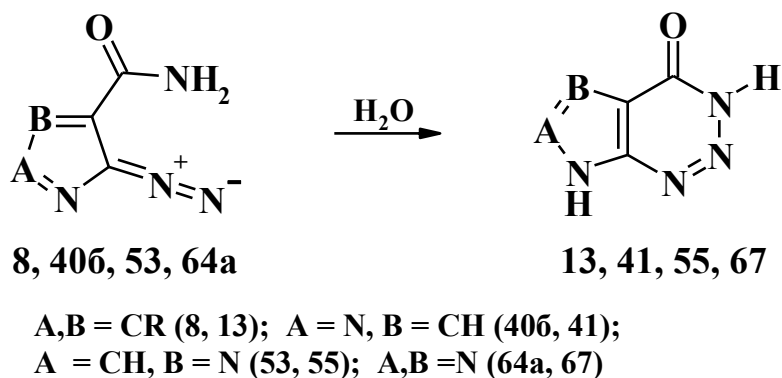
Рибозилирование 4-метилтиоимидазотриазина **101** триацетилрибофуранозилбромидом в присутствии цианистой ртути в нитрометане [128, 129] давало одно соединение, снятие ацетильной защиты аммиаком в метаноле давало 7-β-*D*-рибофуранозил-4-метилтиоимидазо[4,5-*d*]1,2,3-триазин (**113**). Следует отметить, что рибозилирование могло пойти как по положениям 1,2,3,5 цикла, так и по положению 7. На основании ¹H, ¹³C ЯМР и УФ спектров, а также синтеза модельных метилпроизводных доказано, что рибозилирование идет только по положению 7.

Анализ литературных данных и собственных исследований по изучению биологической активности показал, что наиболее близкой к практическому применению обладает 6-меркапто-2-азапурин (**107**). Однако его спектр противоопухолевой активности не отличался от 6-меркаптопурина. Активность соединения **101** была близка к активности соответствующего пурина.

1.3.2. Реакции внутримолекулярной циклизации диазоединений

Работа по выделению диазосоединений азолов и азинов была связана с открытием высокой противомеланомной активности препарата «Дакарбазин». При этом реакции внутримолекулярной циклизации являются конкурентными по отношению к реакциям азоаминосочетания. Кроме того, диазосоединения и соли диазония могут вступать в циклизацию с такими *орто*-фрагментами молекулы, которые не реагируют в условиях межмолекулярного взаимодействия. В связи с этим целесообразно данный тип реакций рассмотреть отдельно.

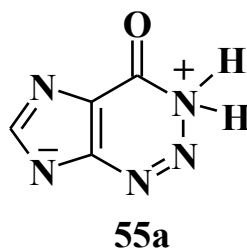
В разделе 1.2.2. неоднократно упоминалось о циклизации диазосоединений и солей диазония азолакарбоксамидов. Так, в отличие от амидинов и имидоксимов азолакарбоксамиды были выделены в свободном виде [96], однако они способны к циклизации при определенных условиях в производные 1,2,3-триазин-4-она.



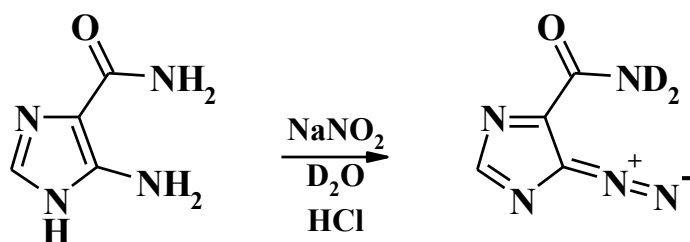
Нами были выявлены закономерности протекания данного процесса на примере производных диазоимидазолкарбоксамида, которые во многом объясняют влияние условий на реакцию циклизации. Для 5-диазоимидазол-4-карбоксамида (**536**) показано, что его превращение в имидазо[4,5-*d*]1,2,3-триазин-4-он (**55**, 2-азагипоксантин) идет быстро при pH 7 и в 6 н HCl, медленно при pH 3 и 5,9. В разделе 2.1. отмечено, что в 6 н HCl данное соедине-

ние находится преимущественно в виде соли диазония. То есть соль диазония более склонна к циклизации. Авторы [130] получив кинетические кривые, не обработали их и не нашли константы скорости реакции. Нами проведено кинетическое исследование реакции циклизации для ряда диазоимидазолкарбоксамидов [124]. В ацетонитриле за 96 ч реакция проходила лишь на 5 %. В водных средах глубина превращения была не менее 70 %. Полученная во времени группа спектральных кривых проходила через изобестическую точку, то есть накопления промежуточного продукта не наблюдалось. Реакция описывается кинетическим уравнением первого порядка, константы скорости найдены как среднеквадратичная величина из трех параллельных экспериментов. Относительная погрешность при интервале надежности 0,98 не превышала 5 %. Расчет констант вели на λ_{\max} характеристичных для соли диазония, диазосоединения и триазинона. Значения констант скорости и активационные параметры приведены в табл. 1.3.

Величина энтропии активации говорит о наличии в переходном состоянии пары зарядов. Это может быть азаммониевый цвиттер-ион (56):



Лимитирующей стадией реакции становится его образование, а не отрыв протона. Нами был синтезирован 5-диазоимидазол-4-дидейторокарбоксамид.



В ИК спектре данного соединения отсутствуют валентные колебания амидной группы при 3430 и 3350 см^{-1} , и появляются полосы валентных колебаний ND_2 группы при 2490 и 2340 см^{-1} . Изотопный выход был близок к 100 %. При кинетических измерениях (табл. 1.3) скорость реакции циклизации в пределах погрешности не отличалась от таковой для протонного соединения. Отсутствие кинетического изотопного эффекта подтверждает то, что лимитирующей стадией не является отрыв протона из переходного состояния.

Таблица 1.3

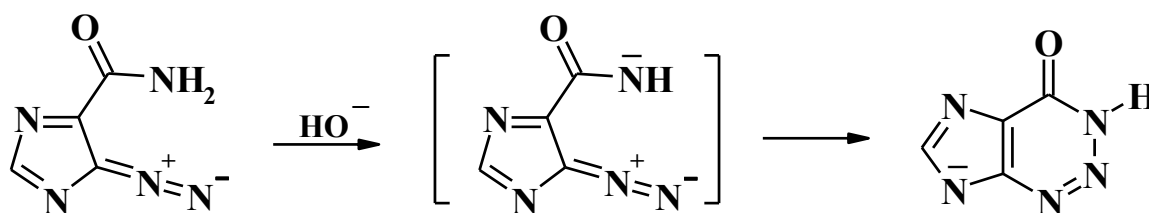
Кинетика циклизации 2-R-4-R¹-5-дiazоимидазолов в имидазо[4,5-d]1,2,3-триазин-4-оны

R	R ¹	pH	k * 10 ⁴ , с ⁻¹ при температуре (°K)									ΔH^\ddagger , кДж/ моль	ΔS^\ddagger , Дж/ моль град	ΔG^\ddagger , кДж/ моль
			293	298	303	308	313	318	323	328	333			
H	CONH ₂	0 [*]	5,9	9,0	12,6	25,7						53,55	-123,8	90,89
		1	1,8		3,8		8,7	12,3				57,32	-121,8	94,14
		5,9	1,6		3,6		7,8		15,6			57,47	-121,3	94,81
		6,86	59,8											
H	COND ₂	5,9			3,66									
H	CONHCH ₃	5,9	3,6	5,8	8,5		18,4					60,5	-117,5	101,59
C ₆ H ₅	CONH ₂	0 [*]	4,1	5,9	8,9	13,7	21,6					56,35	-117,1	91,85
		5,9	0,2		0,6		1,8	3,2	5,4			81,78	-56,02	98,98
SH	CONHCH ₃	5,9	3,6	5,8	8,5		18,4					60,50	-104,8	91,92
SH	CONH ₂	5,9	0,12				0,7		1,6	2,3	3,3	64,88	-117,6	101,59
SCH ₃	CONH ₂	5,9	0,54		1,1		2,1		4,3			62,39	-117,4	97,98

* соль диазония

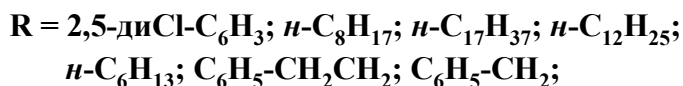
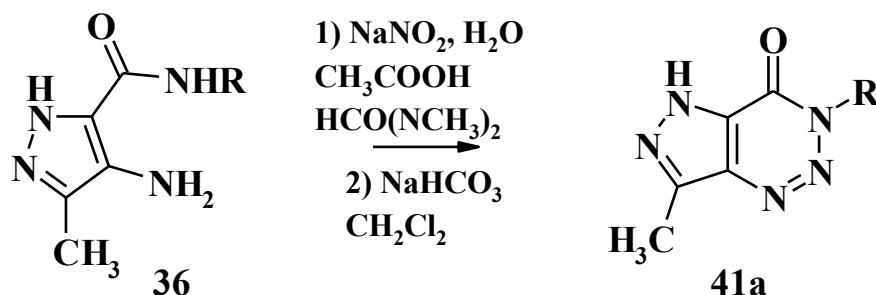
Проведение анализа кинетических данных по методу Экснера [131] в координатах $\lg k_{313} - \lg k_{303}$ показало, что точки для всех соединений, кроме 2-фенил-5-дiazоимидазол-4-карбоксамида, при pH 5,9 хорошо ложатся на прямую ($r = 0,985$). Тангенс угла наклона с учетом критерия Стьюдента при интервале надежности ($r = 0,98$) убедительно отличаются от единицы и равен $0,928 \pm 0,015$ и близок в пределах погрешности к соотношению температур, равному 0,936. Из расчета точка для 2-фенильного производного исключена. Это позволяет считать данную реакционную серию близкой к изоэнтропийной. Заместители, находящиеся в молекуле, воздействуют на энергетическую характеристику реакции, мало затрагивая энтропийную.

Ускорение реакции циклизации для соли диазония свидетельствует о ее большей реакционной способности. Существенно реакция ускоряется при pH 6,86. По мнению [130] это объясняется появлением в реакционной массе диазогидроксида. Но как нами было показано при изучении прототропных свойств это маловероятно. Замена протонов амидной группы на дейтерий уже в условиях диазотирования при температуре 5–7 °C говорит об их высокой кислотности. Более вероятным является ионизация амидной группы. Тогда в реакционном центре молекулы появляется целочисленный отрицательный заряд, и циклизация происходит уже в момент растворения образца:

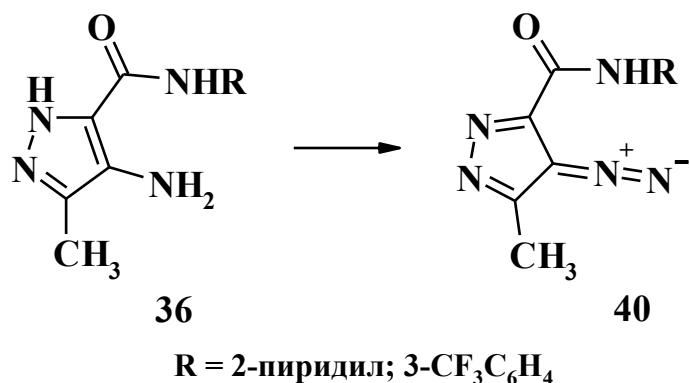


Таким образом, на атоме азота карбоксамидной группы заряд меньше, чем на атоме азота амидиновой группы, поэтому удастся выделить диазоазолкарбоксамиды в свободном виде. Повышение заряда на терминальном атоме азота при переходе к солям диазония ускоряет реакцию, также как и повышение заряда на атоме амидной группы при ее ионизации.

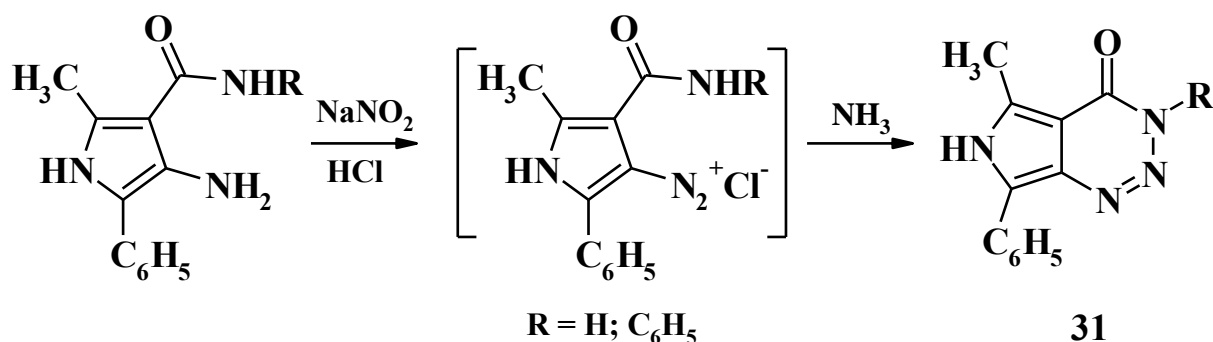
На первый взгляд не совсем понятны результаты диазотирования большого ряда 4-аминопиразол-3-карбоксамидов **36** [132, 133]. В основном образуются только триазины **41a**.



И только в случае электроноакцепторных заместителей удастся выделить диазосоединения **40**.



Возможно, реакция идет по электроциклическому механизму. Однако при рассмотрении методики синтеза соединений **41a** следует обратить внимание на то, что после проведения процесса реакцию массу упаривают, остаток экстрагируют метиленхлоридом и промывается содой. Вероятно получаемые диазосоединения во время промывки содой циклизируются в триазины. Но данному заключению противоречит тот факт, что диазоамиды, имеющие электроноакцепторный заместитель (пиридил и бензотрифторидный), выделяются в свободном виде. А кислотность амидной группы у них существенно выше. Следовательно, в циклизацию вступает более активная соль диазония. Незамещенный 5-диазопиразол-4-кабоксаимид был получен при диазотировании амина эквимолекулярным количеством нитрита натрия и HCl [47]. Аналогично при диазотировании пиррольного производного реакцию массу нейтрализовали аммиаком:

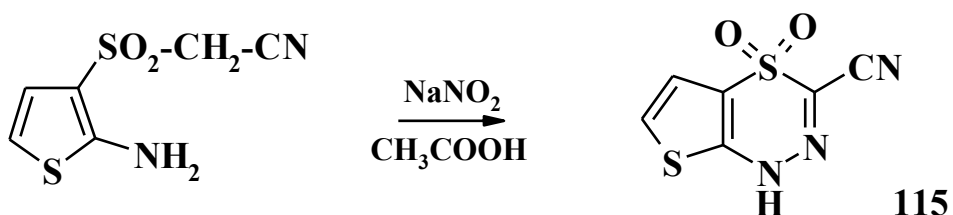
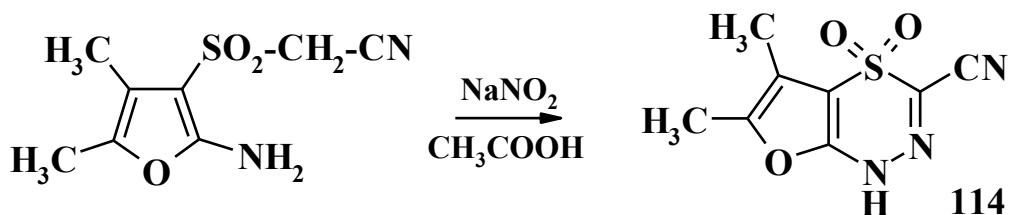
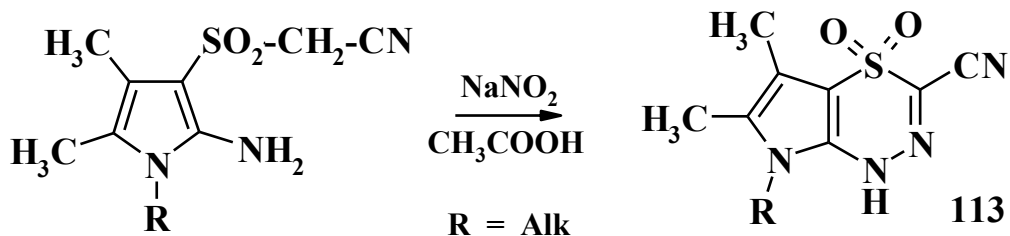


В результате были выделены лишь пирроло[3,4-*d*]1,2,3-триазин-4-оны **31**. Проведение реакции в уксусной кислоте или водном ацетоне давало те же соединения. В последних случаях циклизуется соль диазония.

Для того чтобы избежать нежелательный процесс циклизации, необходимо проводить диазотирование аминопирролов и аминопиразолов в среде близкой к нейтральной, либо экстрагировать диазосоединение растворителем во время проведения процесса диазотирования. Скорость циклизации в апротонном растворителе невелика.

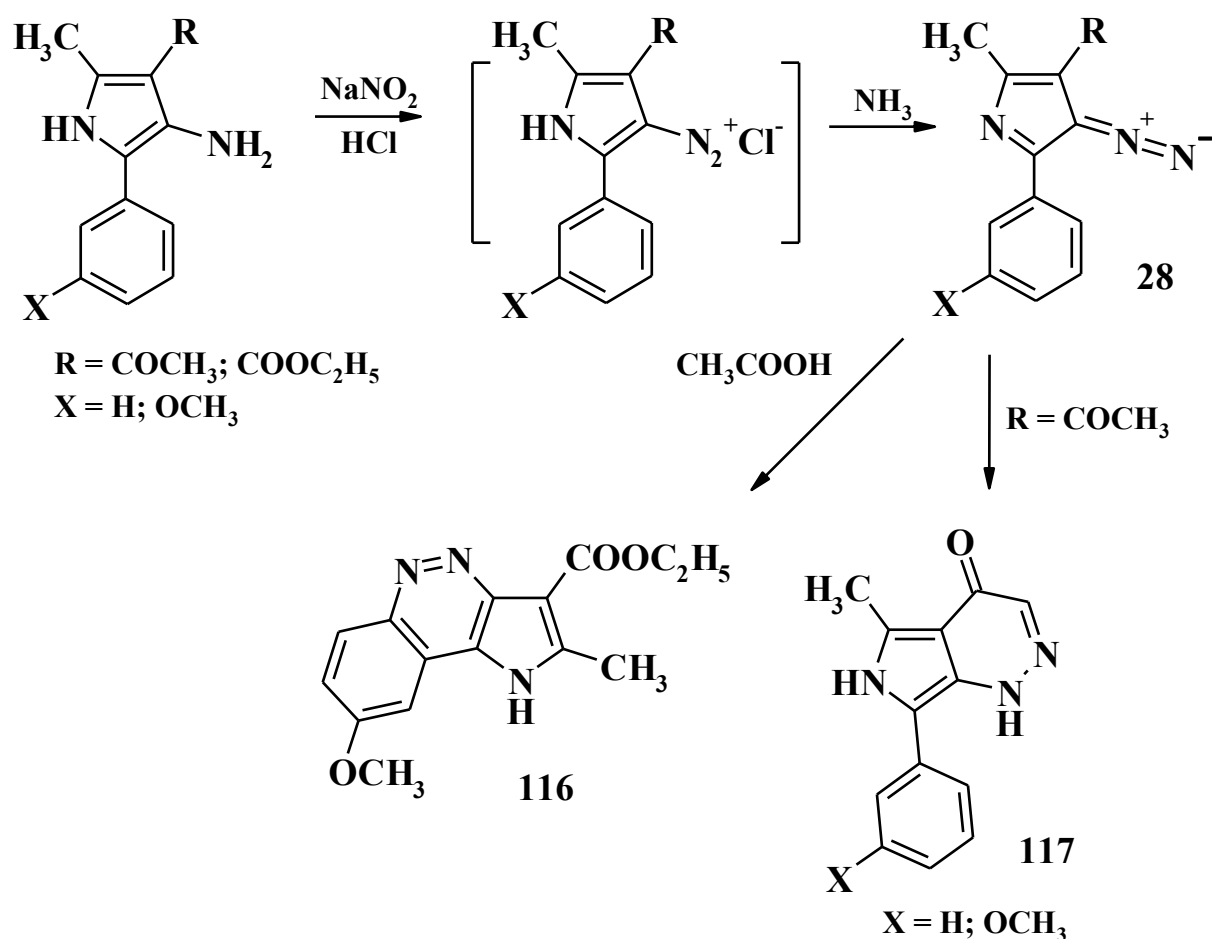
Из других реакций внутримолекулярной циклизации следует обратить внимание на взаимодействие диазо- или диазониевой группы с СН-

активными фрагментами молекулы. Так, при диазотировании 2-амино-3-цианометиленсульфонил-4,5-диметилфуранов и пирролов, а также 2-амино-3-цианометиленсульфонилтиофена [134] происходит внутримолекулярная циклизация с образованием пирроло-, фурано- и тиофено[3,2-*b*][1,4]тиадизин-1,1-диоксидов (**113–115**):

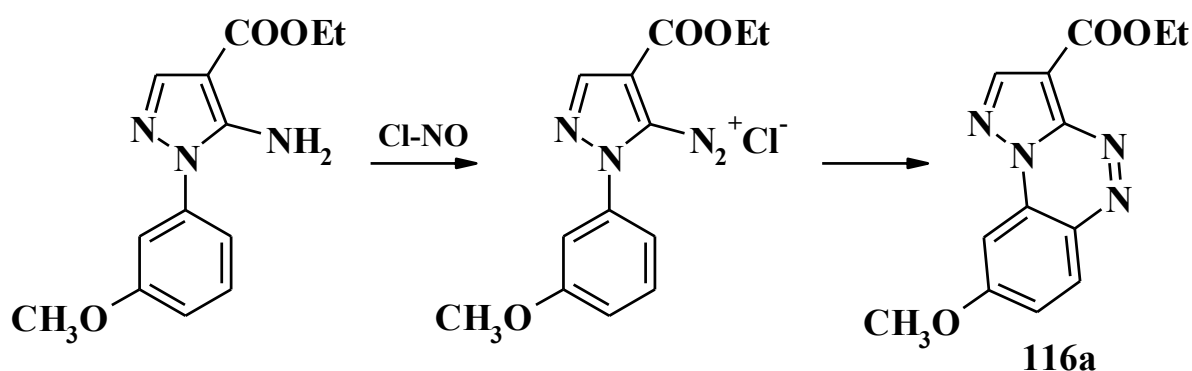


Реакция идет при комнатной температуре в течение суток, солей диазония авторами не было зафиксировано.

Диазотирование производных 2-фенил-3-амино-4-ацетил- и 4-этоксикарбонил-5-метилпиррола давало соли диазония, которые с водным аммиаком превращались в диазосоединения **30** [49, 135, 136], в ИК спектрах которых имела полоса валентных колебаний диазогруппы при 2120 и 2140 см⁻¹. Реакции внутримолекулярного азосочетания ни в первом, ни во втором случае не происходило. Кипячение в уксусной кислоте в случае ацетильного производного **28a** приводило к циклизации в 7-(3-метоксифенил)-5-метилпирроло[3,4-*c*]пиридазин-4-он (**116**), а при наличии сложноэфирной группы к внутримолекулярному азосочетанию с получением этил 8-метокси-3-метилпирроло[3,2-*c*]циннолин-3-карбоксилату (**117**):

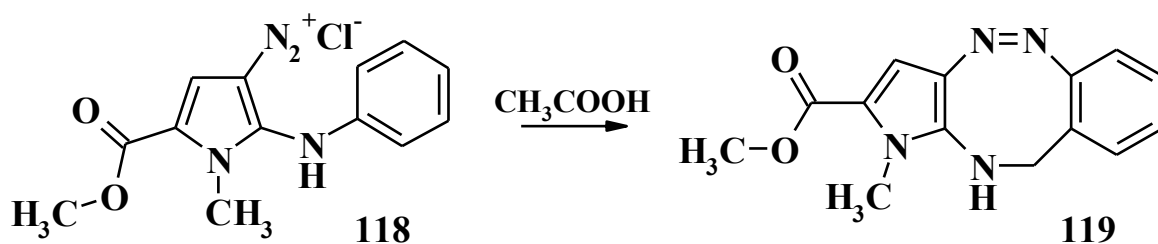


Аналогично при диазотировании пиразольного производного также наблюдается внутримолекулярное С-азосочетание, соль диазония не выделяется [62]:

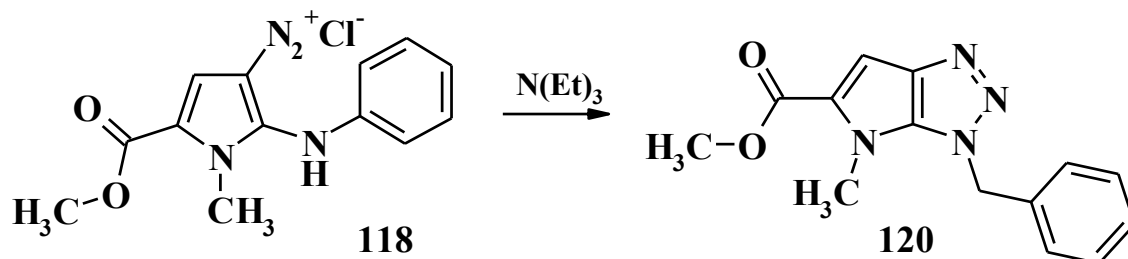


В отличие от межмолекулярного взаимодействия диазосоединений с азосоставляющими внутримолекулярное азосочетание происходит со слабо-активированным фенильным ядром. Однако в отсутствие метоксигруппы ($\text{X} = \text{H}$) в фенильном ядре азосочетание не идет [135], образуются только соединения **117**. Реакция внутримолекулярного азосочетания идет легче с CH -активным фрагментом молекулы, чем с фенильным циклом.

Однако соль диазония пиррола **118** вступает в реакцию внутримолекулярного С-азосочетания с фенильным циклом:

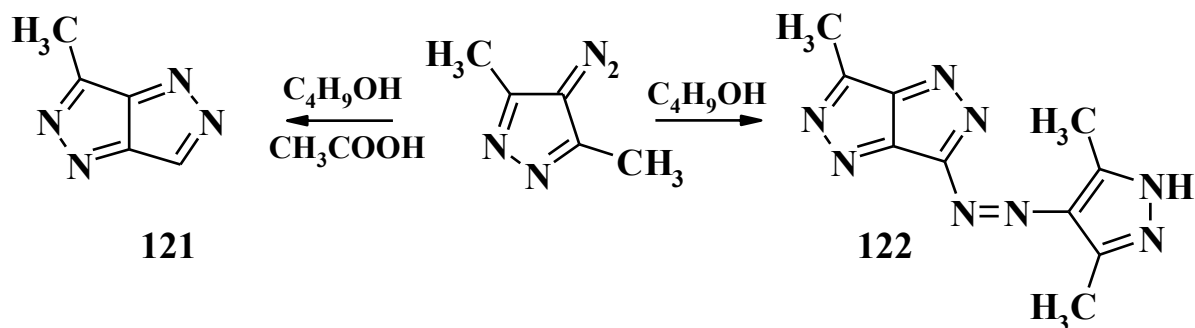


В присутствии оснований происходит реакция *N*-аминоазочетания:



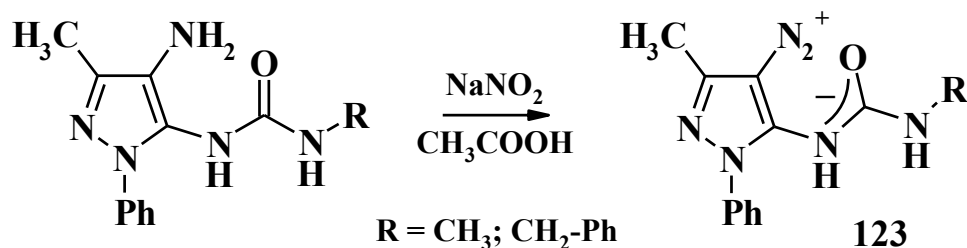
Таким образом, в зависимости от условий образуются пирроло[3,2-*c*]-[1,2,5]бензотриазоцин (**119**) и пирроло[2,3-*d*][1,2,3]триазол (**120**) [137]. В данном случае внутримолекулярное *C*-азосочетание идет по фенильному ядру, не имеющему сильных электронодонорных заместителей, в мягких условиях в уксусной кислоте.

Для 4-дiazопиразола **406** также отмечено внутримолекулярное *C*-азосочетание.

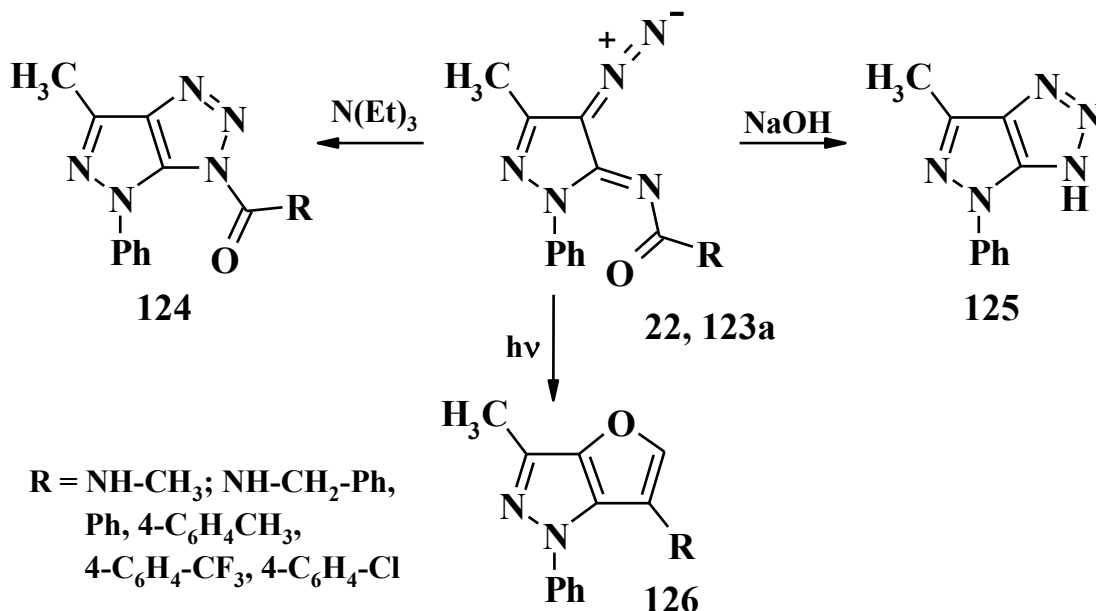


Так 2,5-диметил-4-дiazопиразол при нагревании в смеси бутанола и уксусной кислоты циклизуется в пиразолопиразол **121**, а только в бутаноле происходит азосочетание **121** с исходным diaзосоединением, что дает азосоединение **122**. [138]

Из *N*-алкил-*N'*-(4-амино-5-пиразолил)мочевины была получена соль diaзония (**121**), и изучены ее превращения. [35, 64]

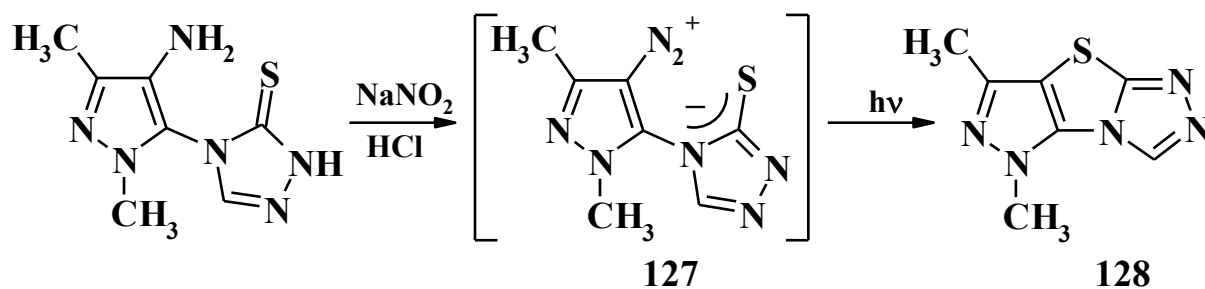


Однако структура цвиттер-иона **123**, приписанная данному соединению авторами, не соответствует спектральным характеристикам, так как частота валентных колебаний диазогруппы составляет 2150 см^{-1} для метильного производного и 2120 см^{-1} для бензильного, что не характерно для солей диазония.



При такой структуре трудно ожидать выделения в твердом виде диазосоединения. Наиболее вероятной структурой данного соединения является **123a** – диазосоединение, данные элементного анализа и спектров ЯМР этому не противоречат. Под действием триэтиламина **123a** превращается в пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазол-1-(*N*-алкил)карбоксамид (**124**). Циклизация в щелочи приводит к незамещенному циклу **125**, карбоксамидная группа подвергается гидролизу. Тогда процесс циклизации хорошо укладывается в представления о внутримолекулярных циклизациях по атому азота под действием оснований. При облучении ультрафиолетом циклизация происходит с элиминированием азота, давая 5-алкиламинопроизводные пиразоло[3,4-*d*]оксазола **126**. Подобные результаты были получены также с производными бензамида **22**. [36, 38]

Аналогичная циклизация наблюдается при облучении соли диазония **127**. [65]. Однако в отличие от предыдущего случая здесь уже невозможна структура диазосоединения. В результате реакции при элиминировании азота происходит циклизация по атому серы.



Таким образом, реакции внутримолекулярной циклизации позволяют получить новые оригинальные циклические системы.

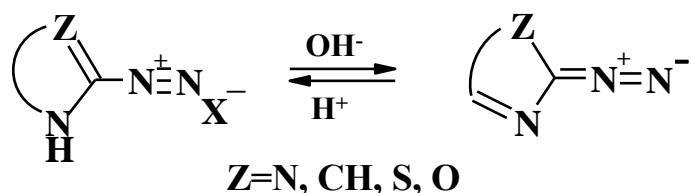
Существенным отличием гетероциклических диазосоединений от ароматических солей диазония является то, что уменьшение заряда на терминальном атоме азота позволяет в ряде случаев выделять их в кристаллическом состоянии при наличии в *орто*-положении реакционноспособных групп. Это открывает возможности проведения других реакций, в частности реакций азоаминосочетания.

2. Физико-химические свойства diaзосоединений

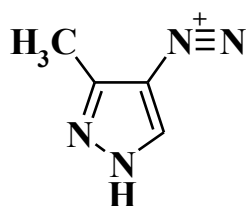
Целенаправленное использование diaзосоединений или солей diaзония в качестве промежуточных продуктов, например в реакциях азосочетания или циклоприсоединения, требует четкого понимания, в какой из форм они получены. Для этого важно рассмотреть их физико-химические свойства.

2.1. Прототропное равновесие между солью diaзония и diaзосоединением

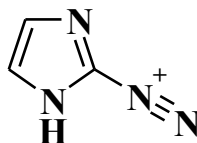
Как уже отмечалось, при наличии в цикле *NH*-фрагмента соли diaзония при определенном значении pH могут переходить в diaзосоединения.



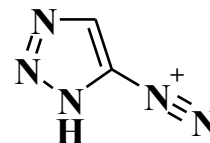
Данное прототропное равновесие было изучено с помощью спектрофотометрии (с.) и потенциометрии (п.), были найдены следующие значения pKa [139]:



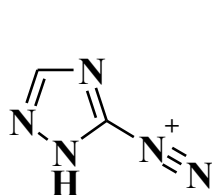
pKa 4,95 ± 0,05 (с.п.)



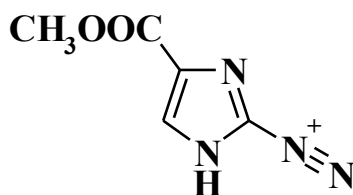
pKa 2,6 ± 0,1 (п.)



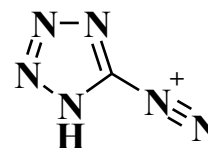
pKa - 0,4 ± 0,1 (с.)



pKa 0,3 ± 0,1 (с.)



pKa - 2,2 ± 0,1 (с.)



pKa - 5,2 ± 0,1 (с.)

Как видно из приведенных данных, соль diaзония пиразола является слабой кислотой, имидазолил-2-diazоний хлорид и 1,2,4-триазолил-5-diazоний хлорид уже сильные кислоты, а остальные соли очень сильные кислоты. Следует отметить, что ΔpKa при введении diaзониевой группы в незамещенный цикл составляет около 10. Была проведена корреляция по Гамету и найдено значение σ_m для diaзониевой группы, которое составило +1,76, для сравнения σ_m нитрогруппы – +0,71.

Для 5-дiazоимидазол-4-карбоксамиды (**52б**) показано [130], что при pH 1; 2,5 и 7 он существует соответственно в форме – соли diaзония, diaзосоединения и diaзогидроксида.

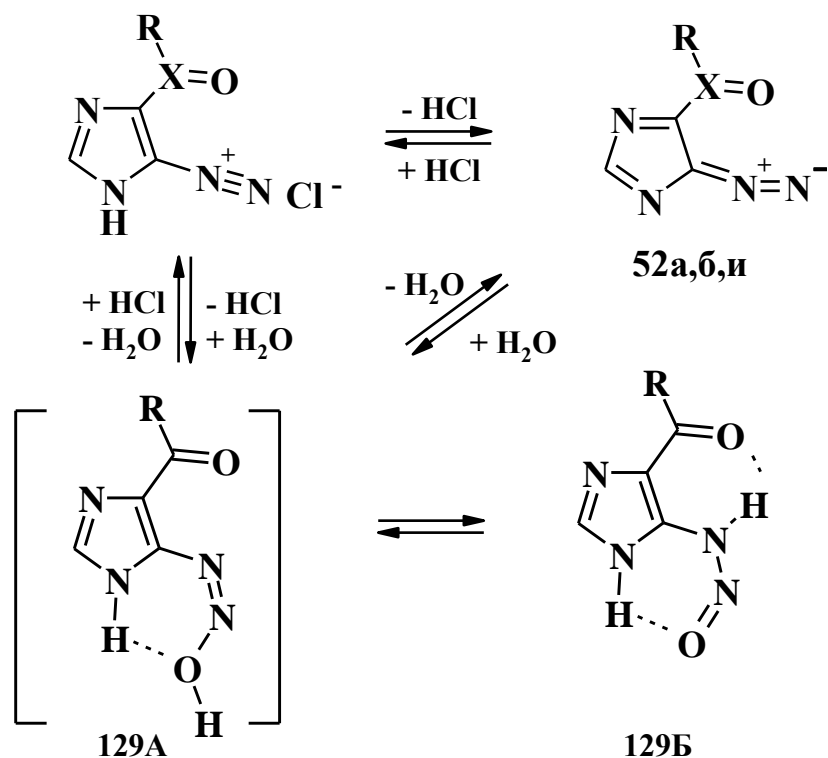
По нашим данным это соединение превращается в 2-азагипоксантин, поэтому интерпретация спектральных данных может быть не совсем корректна. Более удобным объектом оказался этиловый эфир 5-дiazоимидазол-4-карбоновой кислоты (**52а**). В спектре ЯМР ^1H в DMSO-d_6 наблюдался сигнал протона при C^2 в области 7,6 м.д., при добавлении $\text{F}_3\text{C-COOD}$ от 1 моль до 10 моль наблюдалось его постепенное смещение до 8,14 м.д.

По всей вероятности за счет быстрого обмена дейтерия от соли diaзония к diaзосоединению и обратно происходила коалесценция сигнала [124].

На основании ИК спектроскопии в твердом виде и в растворе (см. раздел 2.2.) соединение **1б** в 1–5 н HCl существует в виде соли diaзония и diaзосоединения, при значениях pH 5–7 в растворе присутствует только diaзосоединение **52а**.

Нахождение граничных параметров pH, в которых существуют в растворе 5-дiazоимидазолы и соответствующие им соли diaзония, позволяет определить pKa солей diaзония как NH -кислот. Для этого изучены УФ спектры соединений **52а,б** [140] в 5–0,01 н соляной кислоте и 5-дiazо-4-нитроимидазола (**52д**) в 50, 20, 10, 5 и 2,5 % серной кислоте (H_0 -3,38; -1,01; -0,31; -0,02 и 0, соответственно) и воде. Неожиданно при этом было обнаружено, что спектральные кривые растворов не проходят через изобестическую точку. В ИК-спектрах растворов diaзоимидазола **52а** в 5; 1 и 0,1 н HCl наблюдается только одна полоса валентных колебаний diaзониевой группы, а не две. Следовательно, в этих условиях кроме соли diaзония и diaзосоединения в равновесии присутствует как минимум еще одно соединение. Можно предположить, что этим соединением является продукт разложения diaзосоединений, образующийся во время съемки спектра. Действительно, в случае амида **52б** при pH 7–10 спектральная картина быстро изменялась, при этом наблюдалась его циклизация в 2-азагипоксантин (**55**), который был обнаружен в растворе (см. раздел 1.3.) с помощью ТСХ. Реакция завершается при pH 9,2 и 10 за 10 минут. Однако УФ-спектры эфира **52а** и нитропроизводного **52д** в 1; 0,1 и 0,001 н HCl при выдержке в течение 0,5–1 ч при комнатной температуре не изменяются. Спектры растворов тех же соединений в 10 % серной кислоте при комнатной температуре не изменялись в течение 3 ч, а в воде – в течение 72 ч. Также не наблюдалось изменения спектра эфира **52а** при pH 9,2 в течение 24 ч. С помощью ТСХ в них после выдержки не было обнаружено примесей.

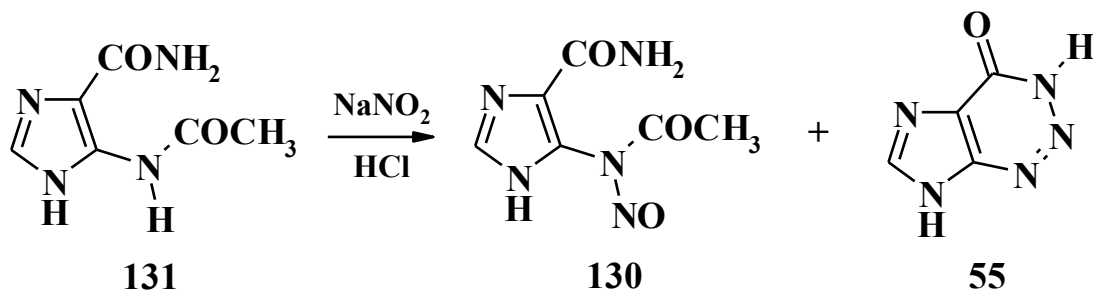
Третьим соединением, помимо соли diaзония и diaзосоединения, может быть либо нитрозамин **129** (форма Б), либо, что менее вероятно, его таутомер А. Для подтверждения наличия в равновесии смеси нитрозамина **129б** был осуществлен синтез модельного соединения – 5-*N*-нитрозоацетиламидаимидазол-4-карбоксамиды (**130**), образующегося наряду с продуктом циклизации 2-азагипоксантином **55**, при обработке 5-ацетиламидаимидазол-4-карбоксамиды (**131**) нитритом натрия в соляной кислоте.

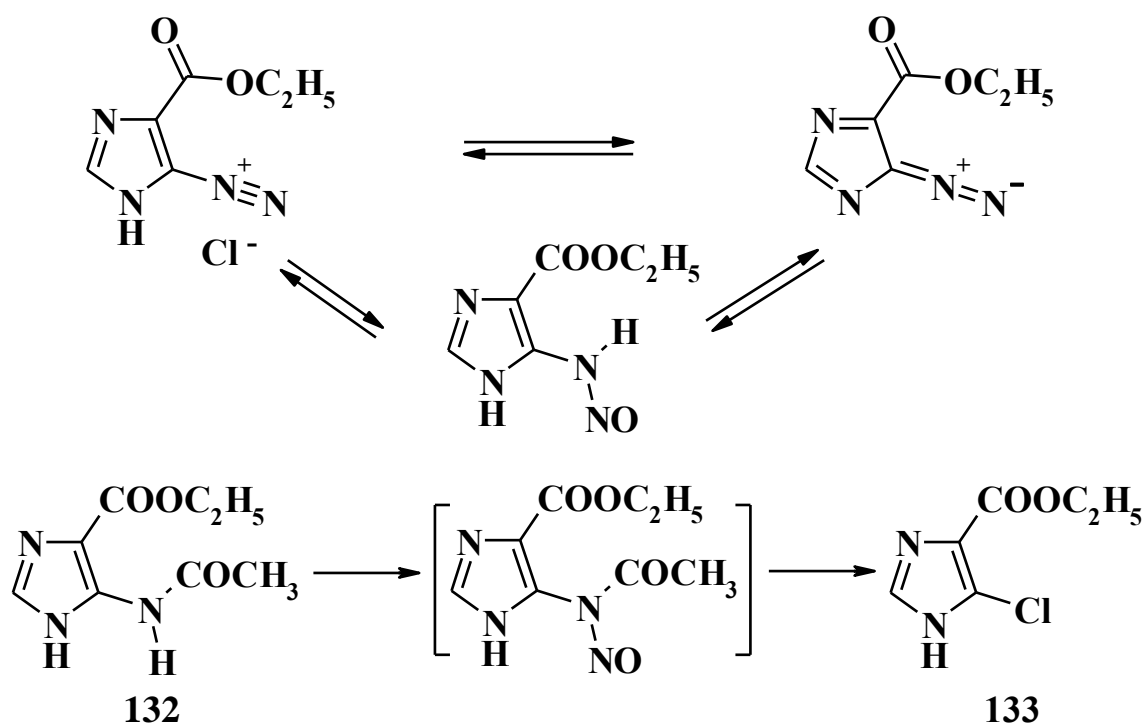


52, 129 X = C, R = NH₂ (б), OEt (a); X = N, R = O (д)

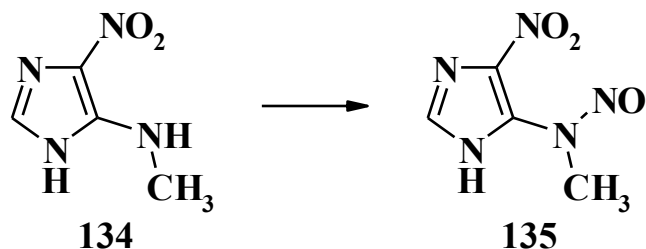
В ИК-спектре амида **130** имеется полоса колебаний нитрозоаминогруппы 1555 см⁻¹, а в УФ-спектре три максимума поглощения 250, 300 и малоинтенсивный 380 нм. Соединение **130** было также получено при нитрозировании ацетамида **131** изоамилнитритом в диоксане, причем в данном случае при 40 °С основным продуктом реакции является имидазотриазинон **55**. Последний образуется и при выдержке соединений **52б** и **130** в 0,1 н HCl. Это не противоречит тому, что соединение **130** может участвовать в равновесии, но и не является решающим аргументом в его пользу. Достаточно убедительное доказательство предполагаемого равновесия соединений **52а** и нитрозамина было получено при нитрозировании этилового эфира 5-ацетамидоимидазол-4-карбоновой кислоты **132** изоамилнитритом в сухом диоксане, насыщенном хлороводородом.

В указанных условиях вместо ожидаемого нитрозоаминосоединения был выделен этиловый эфир 5-хлоримидазол-4-карбоновой кислоты (**133**). Тот же продукт был получен и при выдержке в течение 18 суток раствора диазосоединения **52а** в 0,1 или 1 н соляной кислоте при комнатной температуре. Авторы публикации сообщали [141], что соединение **52а** не вступает в реакцию Зандмейера даже в присутствии однохлористой меди.



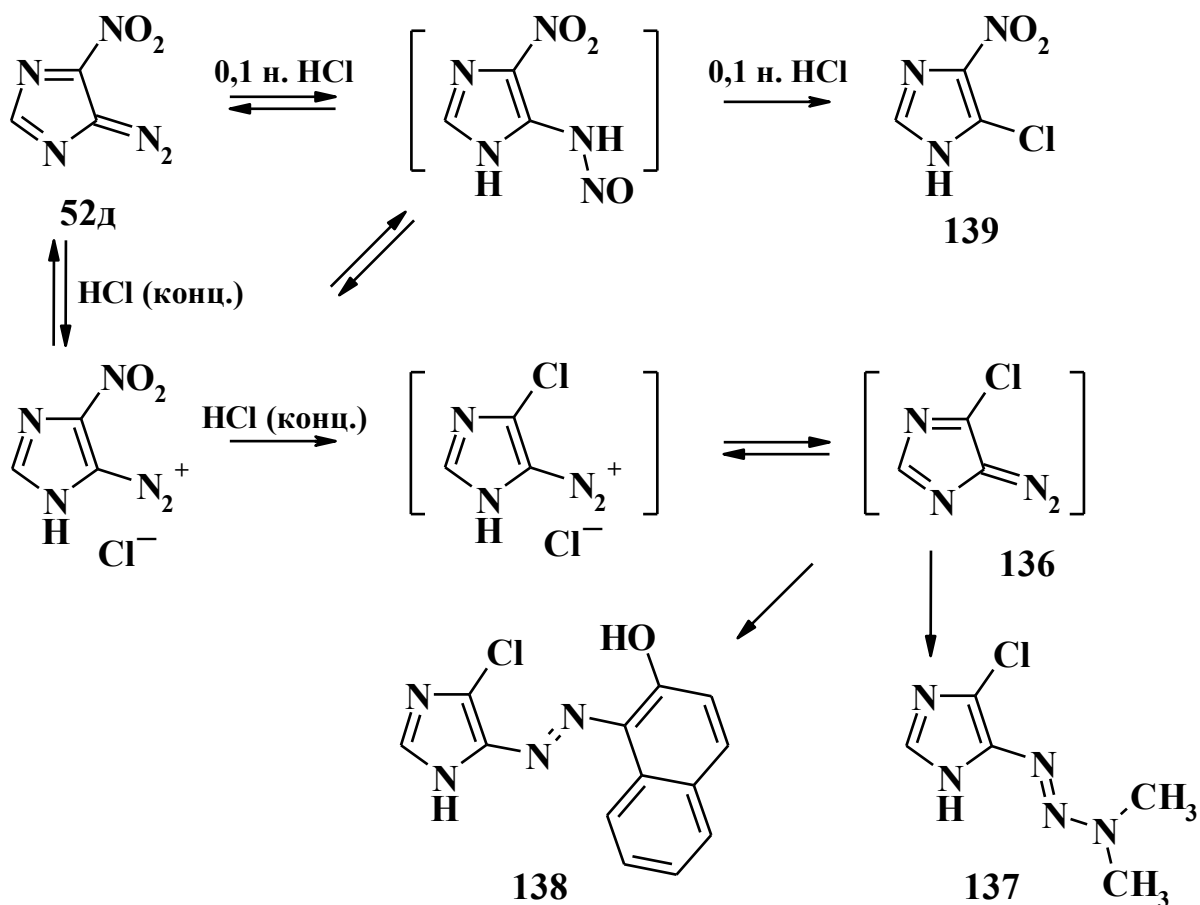


Нами были изучены свойства 4-нитро-5-дiazоимидазола и его производных [142]. В определенной мере наличие нитрозамина подтверждено нами также нитрозированием 4-нитро-5-метиламиноимидазола (**134**). В УФ-спектре синтезированного 4-нитро-5-нитрозометиламиноимидазола (**135**) имеется единственная полоса поглощения при 315 нм, что вполне может объяснить отсутствие изобестической точки в спектрах соединения **52д** в растворах серной кислоты различной концентрации и в воде.



При растворении в концентрированной соляной кислоте ($H_0 -3,95$) диазоимидазол **52д** практически мгновенно превращается в 4-хлор-5-дiazоимидазол **136**. Данное превращение аналогично тому, что 2-нитрофенилдиазоний хлорид при взаимодействии с концентрированной соляной кислотой дает 2-хлорфенилдиазоний хлорид. Соединение **136** не удалось выделить в твердом виде, поэтому для доказательства его строения были проведены характерные для diaзосоединений реакции азосочетания с β -нафтолом и диметиламином. В результате были получены индивидуальные продукты — 5-(3',3'-диметил-1)-триазено-4-хлоримидазол **137** и 5-(2'-оксинафтил-1-азо)-4-хлоримидазол **138**. Diazосоединение **136** было получено также при кипячении имидазола **52д** в 1 н. соляной кислоте наряду с незначительным количеством 4-нитро-5-хлоримидазола **139**. Кипячение в течение 6 ч или выдержка при комнатной температуре в течение месяца соединения

52д в 0,1 н. соляной кислоте привели, в основном, к образованию нитрохлоримидазола **139**.



Таким образом, третьим партнером в равновесии между солью диазония и диазосоединением является нитрозоаминсоединение.

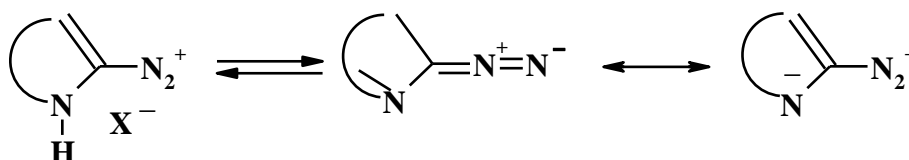
Нами было также обнаружено, что 4,5-дикарбонитрилимидазолил-2-диазоний хлорид при хранении на воздухе теряет HCl и превращается в диазосоединение. Это, по-видимому, объясняет разноречивые сведения о реакциях данного соединения.

2.2. УФ, ИК и ЯМР спектры, РСА

Большое значение для отнесения диазосоединений и солей диазония к одному либо другому ряду имеют ИК спектры. Данные ИК спектров приводятся в статьях, посвященных синтезу и свойствам диазосоединений, поэтому в этом разделе ссылки практически не дублируются. В солях диазония имеется четко зафиксированная тройная связь. Это приводит к тому, что частота валентных колебаний диазониевой группы находится в пределах 2280–3250 см⁻¹. Электронодонорные заместители уменьшают частоту, а электроноакцепторные повышают ее. Соли диазония пиразола и имидазола имеют в ИК спектрах частоту валентных колебаний в области 2260–2300 см⁻¹. Однако введение электроноакцепторного заместителя в имидазольном или триазольном рядах при наличии NH-фрагмента в цикле может привести к тому, что из

реакционной массы выделяют не соль диазония, а диазосоединение. Кроме того, величина частоты валентных колебаний в незначительной степени зависит и от аниона. Так, например, для солей диазония триазольного ряда частота в кристаллическом виде зависит от электроотрицательности заместителя в положении пять цикла. Так 5-метил- (**63a**, BF_4^- – $\nu_{\text{N}=\text{N}}=2300 \text{ см}^{-1}$, ClO_4^- – $\nu_{\text{N}=\text{N}}=2295 \text{ см}^{-1}$) и 5-фенилдиазоний (**63г**, NO_3^- – $\nu_{\text{N}=\text{N}}=2310 \text{ см}^{-1}$) триазолы в кристаллическом виде существуют как обычные соли диазония. Введение в фенильное ядро нитрогруппы приводит к увеличению электроотрицательности заместителя и, как следствие, к увеличению подвижности иминного атома водорода гетероцикла. Поэтому 5-нитрофенилзамещенное производное в кристаллическом виде является уже в виде диазосоединения **64** ($\nu_{\text{N}=\text{N}}=2220 \text{ см}^{-1}$) [107].

Для пятичленных азаетероциклов, имеющих *NH*-фрагмент в цикле, от пиррола до тетразола возможно превращение солей диазония в диазосоединения:



При этом структура диазосоединений авторами приписывается различная – алленового типа либо структура с разделением заряда – положительный заряд на атоме азота, а минус делокализован по циклу, либо локализован на атоме азота цикла, или на соседнем атоме углерода. В данной книге нами избрана для диазосоединений алленовая структура.

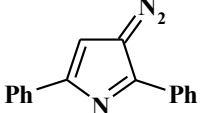
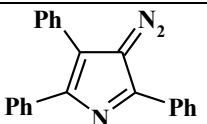
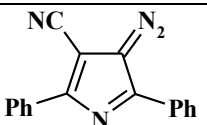
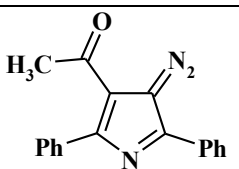
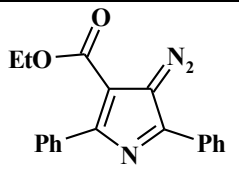
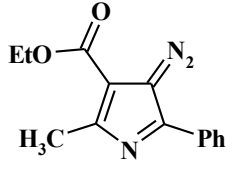
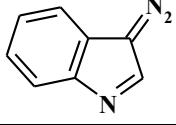
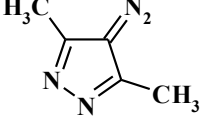
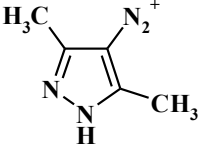
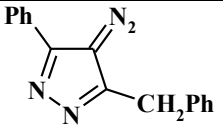
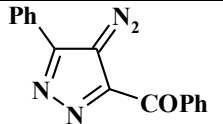
Частота валентных колебаний диазогруппы производных 3-диазопиррола находится в пределах $1088\text{--}2130 \text{ см}^{-1}$ [50], 3-диазоиндолов 2100 см^{-1} [143], для 3-диазопиразолов $2160\text{--}2190 \text{ см}^{-1}$, 4-диазопиразолов – $2070\text{--}2150 \text{ см}^{-1}$, 2-диазоимидазолов $2180\text{--}2250 \text{ см}^{-1}$, 5-диазоимидазолов $2180\text{--}2200 \text{ см}^{-1}$, 5-диазо-1,2,3-триазолов и 5-диазо-1,2,4-триазолов $2190\text{--}2220 \text{ см}^{-1}$. Величины максимумов поглощения, $\lg \epsilon$ и значения частот валентных колебаний диазо- или диазониевой группы для ряда соединений приведены в табл. 2.2.1.

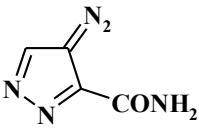
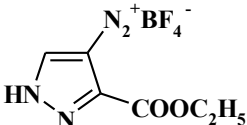
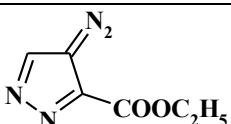
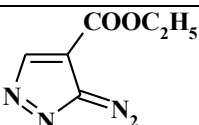
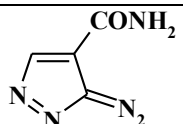
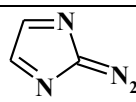
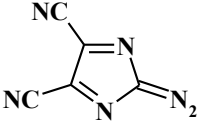
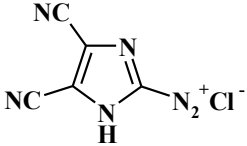
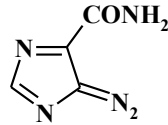
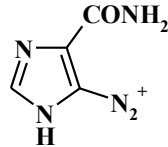
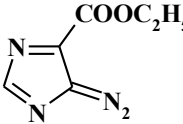
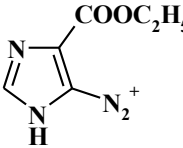
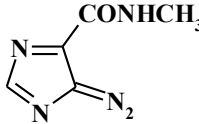
Величина частоты валентных колебаний в определенной мере симбатна реакционной способности диазосоединений в реакциях *C*-азосочетания – чем больше частота, тем выше реакционная способность в данной реакции.

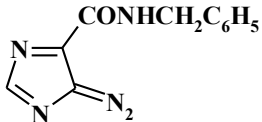
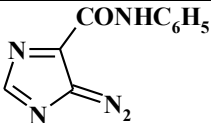
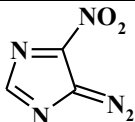
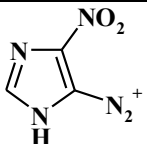
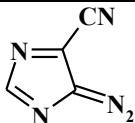
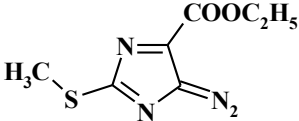
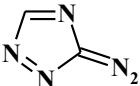
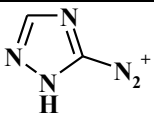
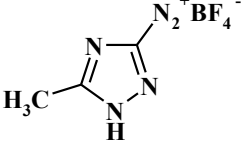
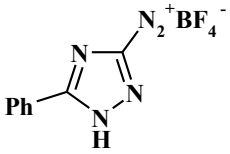
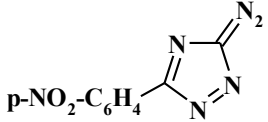
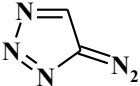
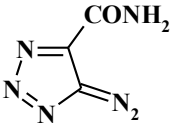
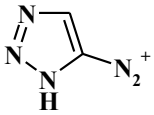
Как видно из табл. 2.2.1. λ_{max} длинноволновой полосы поглощения для диазосоединений батахромно сдвинута по сравнению с солями диазония на $20\text{--}30 \text{ нм}$.

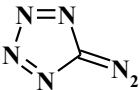
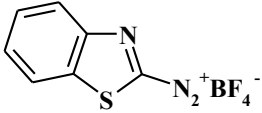
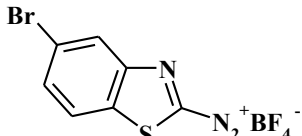
Таблица 2.2.1.

ИК и УФ спектры диазогетероциклов и их солей диазония

№	Формула	λ_{\max} (lgε) в воде	ν_{N_2} см ⁻¹ в KBr	Примечание
1	2	3	4	5
19		276 (4,32), 387 (3,69)*	2100, 2093**	* в этаноле ** в бромформе
		263 (4,31), 405 (4,11)*	2088, 2097**	* в этаноле ** в бромформе
		279 (4,39)*	2110, 2120**	* в этаноле ** в вазелиновом масле
		250 (4,28), 405 (4,17)*	2128, 2130	* в этаноле ** в вазелиновом масле
			2120, 2130**	** в вазелиновом масле
19			2122	
22			2110	
40б		274 (3,8)	2070	
39б		252 (4,02)	2185	
40к		250 (4,24), 352 (3,97)*	2123	* в Et ₂ O
40л		254 (4,18), 356 (3,85)*	2145	* в Et ₂ O

1	2	3	4	5
40В			2212	
39Г			2290	
40Г			2150	
38б			2210	
38а			2215	
59		314 (4,38)	2168	
61		232 (3,97), 315 (4,35)	2247	
60			2299	
53б		245 (3,6), 312 (3,76)	2200 2180*	*В вазелиновом масле
53б		250 (3,9), 285 (3,71)	2240	в 5 н HCl
53а		240 (3,57), 312 (3,8)	2170 2165 2180	в табл. KBr в CHCl ₃ в H ₂ O
53а		250 (3,70), 280 (3,93)	2265	в 5 н HCl
53В		247 (3,47), 306 (3,6)	2180	в табл. KBr

1	2	3	4	5
53p		280 (3,9), 300 (3,6)	2195	в табл. KBr
53c		289 (3,95), 300 (3,72)	2190	в табл. KBr
53Д		297 (3,92)	2220	
		265 (3,98)		в 3 н H2SO4
53Г		268 (3,65), 311 (4,9)	2190	
53М		237 (3,92), 324 (3,75)	2185	
64a		281 (3,76)		
64a		251 (3,76)		
63a			2300	
63Г			2295	
64			2220	
67		269 (3,7)		
67б		251 (3,46), 315 (3,64)	2220	
67		249 (3,77)		в 5 н HCl

1	2	3	4	5
69		261 (3,53)	2275	
		365 (4,12)	2260	
		386 (4,15)	2259	

Спектры ^1H ЯМР диазогетероциклов показывают, что химический сдвиг протонов кольца находится в пределах 7,26–8,3 м.д. Это свидетельствует о сильном электроноакцепторном действии диазо- или diazonиевой групп, превосходящим таковое для нитрогруппы.

В спектрах ^{13}C ЯМР сигнал атома *imco*-углерода для 3-диазопирролов наблюдается при 76,5–86,5 м.д. [144]. Спектры ^1H ЯМР не дают никакой другой существенной информации относительно структуры этих соединений, кроме как отсутствие сигналов иминного протона цикла. Добавление трифторуксусной кислоты к растворам диазосоединений генерирует соли диазония, которые, в случае соединения **38**, идентичен спектру ^1H ЯМР, соответствующему хлориду 1*H*-пиррол-3-диазония, записанному в $\text{DMSO}-d_6$: 7,45 (NH); 7,76 (4-CH); 8,135, 8,08 и 7,52 (Ph).

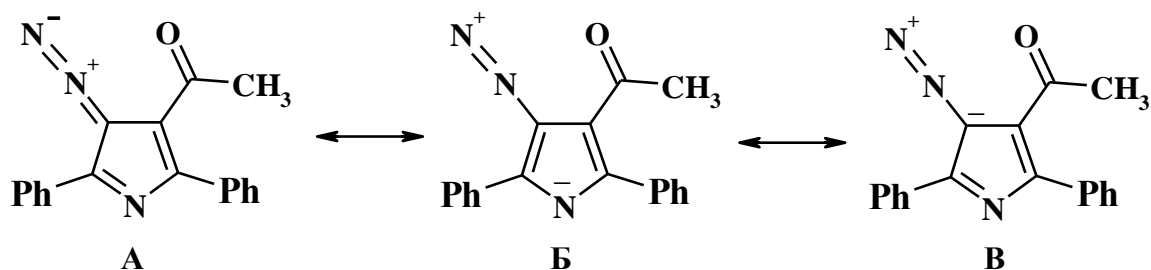
В спектре ^{13}C ЯМР соединения **53a** сигнал атома углерода (*imco*-атом углерода) C_5 находится при 102,7 м.д., при добавлении трифторуксусной кислоты (**53Aa**) сигнал сильно смещается в слабое поле – 112,04 м.д. Это свидетельствует о повышении электроноакцепторного характера цикла и косвенно указывает на существенно большую активность данного соединения в реакциях электрофильного замещения, например в реакции азосочетания.

В спектре ^{13}C ЯМР соединения **53a** сигнал атома углерода (*imco*-атом углерода) C_5 находится при 102,7 м.д., при добавлении трифторуксусной кислоты (**53Aa**) сигнал сильно смещается в слабое поле – 112,04 м.д. Это свидетельствует о повышении электроноакцепторного характера цикла и косвенно указывает на существенно большую активность данного соединения в реакциях электрофильного замещения, например в реакции азосочетания.

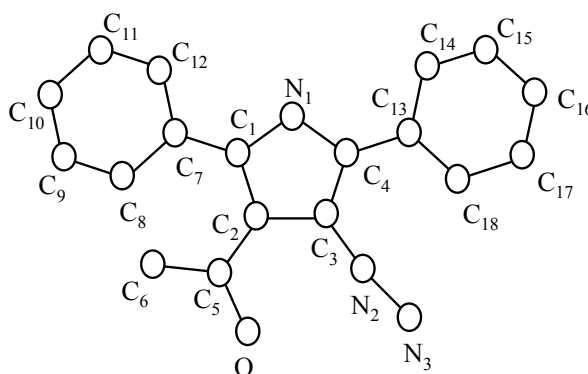
В спектре ^{15}N ЯМР 2-диазо-4,5-дицианоимидазола сигналы N^1 и N^2 находятся при 146,2 и +59,4 м.д., ^{13}C ЯМР сигнал атома *imco*-углерода – 112,2 м.д.

Для фенилдиазоний хлорида значения химсдвига для этих же атомов составляет 150,2, +57,2 и 115,2 м.д. В спектре диазоциклопентана сдвиги тех же атомов имеют следующие значения: 106,2, -8,8 и 72,2 м.д. Сравнение спектров ^{15}N ЯМР диазоциклопентадиена, фенилдиазоний хлорида и 2-диазо-4,5-дицианоимидазола (**61**), по мнению авторов, свидетельствует о том, что соединение **61** является диполярным ионом [145].

В проблеме строения диазосоединений данные рентгеноструктурного анализа могут иметь решающее значение. Однако имеется большая трудность получения подходящего кристалла. Данные РСА получены для 3-диазоиндазола **45** [146]. Более детальный анализ РСА представлен в статье [144] для 4-ацетил-3-диазо-2,5-дифенилпиррола **30**.



Данное соединение может быть изображено в трех канонических формулах – А, Б и В. Молекулярная структура этого соединения представлена на рисунке:



При обсуждении данных РСА авторы отмечают: в диазогруппе длины связи С–N лежат в диапазоне между одинарной и двойной связи. Они близки по значению к алифатическому диазосоединению и короче, чем соответствующая длина связи С–N, обнаруженная у ароматических диазониевых соединений. Для диазогруппы в алифатических диазопроизводных подтвержден «карбанионный» диполярный характер. Длины связей C(3)–N(2) [1,31(3) Å] и N(2)–N(3) [1,13(3) Å] в диазогруппе, найденные для соединения **30**, также продемонстрировали «карбанионный» характер C(3)–N(2)–N(3) группы в диазопирролах. Все другие длины связей лежат в интервале между одинарной и двойной, таким образом указывая на существование сопряжения в гетероциклах. Диазогруппа копланарна пиррольному кольцу, угол C(3)–N(2)–N(3) составляет 171(1)°. Молекулярная конформация характеризуется планарностью пиррольного кольца, тогда как соседние фенилы наклонены по отношению к пятиатомному кольцу. Фенил в положении 5 наклонен на 83(1)°, а в положении 2 – на 25(1)°. Ацетильная часть молекулы квазикопланарна пиррольному кольцу [угол 6(1)°].

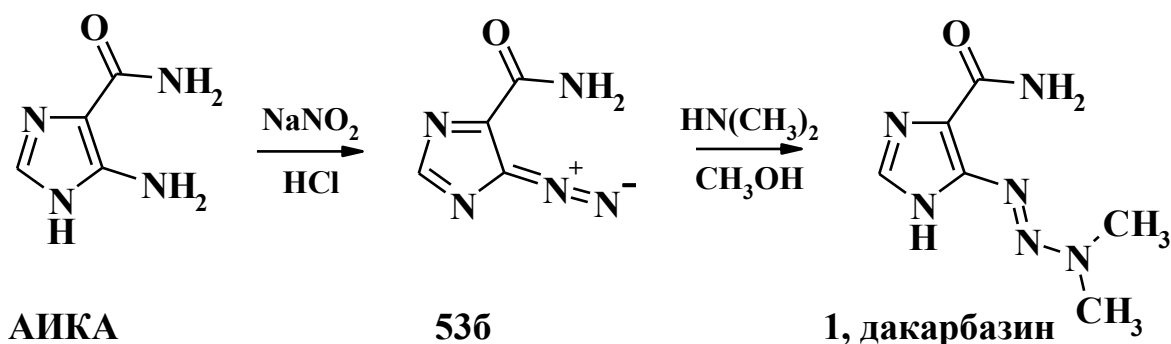
Таким образом, можно отдать предпочтение структуре А.

3. Реакции *N*-аминоазосочетания

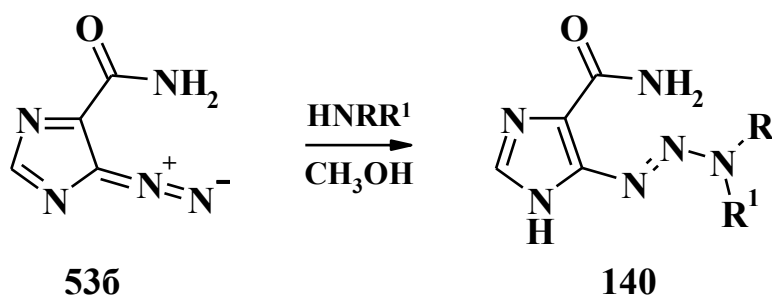
Реакции *N*-аминоазосочетания для диазосоединений всех гетероциклов протекают легко при комнатной температуре или охлаждении.

Обнаружение, как отмечалось, у 5-(3',3'-диметил-1'-триазено)имидазол-4-карбоксамида (**1**, ДТИК, дакарбазин) высокой противоопухолевой активности послужило стимулом для развития химии гетероциклических диазосоединений. Дакарбазин был первым представителем алкилирующих противоопухолевых средств нового поколения. Основные аспекты медицинского применения, механизма действия и фармакологии рассмотрены в главе 8. Поэтому, в отличие от предыдущих разделов, мы посчитали необходимым в первую очередь рассмотреть синтез триазенов имидазольного ряда. Имеется недавний обзор по получению триазенов, их механизму действия и применению [147]. В данном разделе некоторые материалы рассмотрены более подробно.

Синтез дакарбазина представлен на следующей схеме:



При диазотировании 5-аминоимидазол-4-карбоксамида (АИКА) выделяется в твердом виде диазосоединение **536**, которое при комнатной температуре в безводном метаноле вступает в реакцию с диметиламином, давая дакарбазин [87].



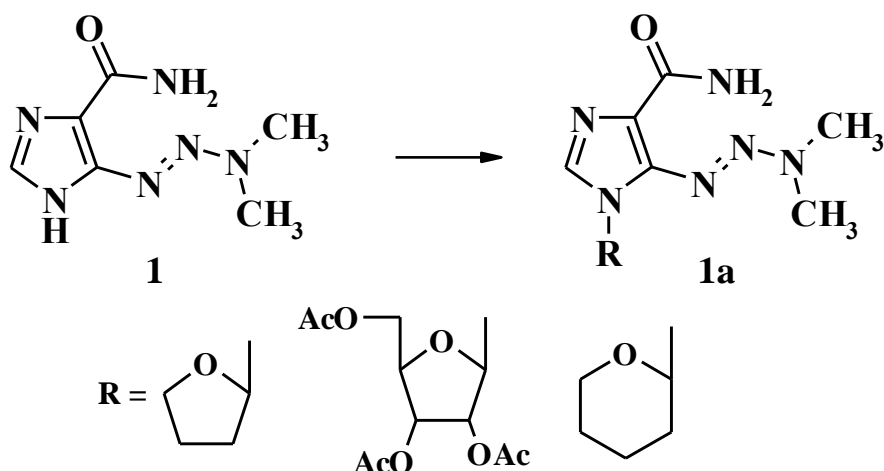
$\text{R}, \text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5, \text{R} = \text{CH}_3; \text{R}' = \text{H}, \text{C}_3\text{H}_7, n\text{-C}_4\text{H}_9, n\text{-C}_5\text{H}_{11}, n\text{-C}_6\text{H}_{11}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{CN}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (БТИК)
 $\text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}(\text{CH}_3)_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, (\text{CH}_2)_4\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5, \text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2, \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5, n\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$

Изучение свойств 5-диазоимидазол-4-карбоксамида **536** и дакарбазина **1** показало, что данные соединения при ударе и ударе со сдвигом находятся

на уровне штатных бризантных взрывчатых веществ, а по чувствительности к искре на уровне паровоздушных смесей ЛВЖ [124]. В связи с этим необходимо соблюдать особые меры безопасности при производстве дакарбазина, так как проведение реакции аминокзосочетания в водной среде приводит в основном к побочному процессу внутримолекулярной циклизации с образованием имидазотриазинона **55**.

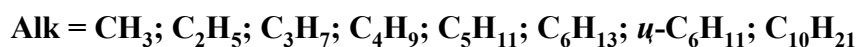
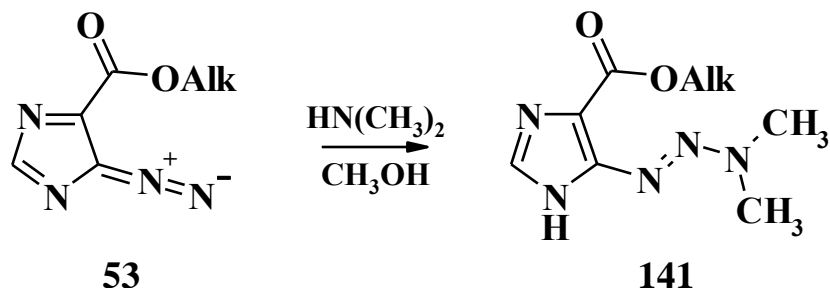
Наряду с диметильным производным к настоящему времени синтезирован широкий ряд других диалкилтриазенов, а также моноалкил- и арилтриазенов **140** [87, 148–150]. Из полученных соединений наиболее высокой противоопухолевой активностью обладал БТИК.

Были синтезированы 1-циклоалкил- и 1-рибофуранозил производные дакарбазина. Их прямой синтез из соответствующих солей диазония невозможен из-за циклизации в производные 2-азагипоксантина, поэтому авторы проводили алкилирование дакарбазина хлорпроизводными силильным методом [151, 152]:

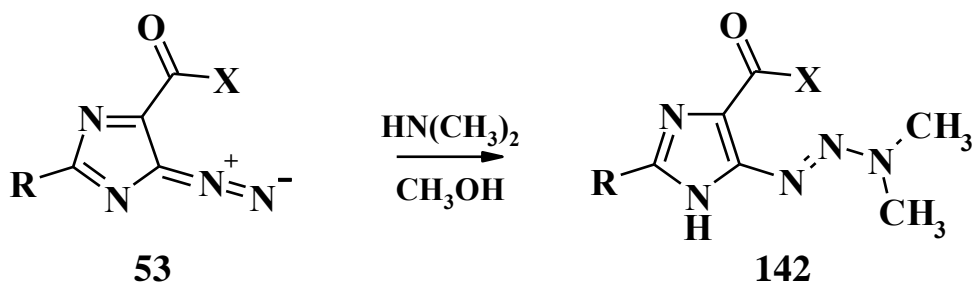


К сожалению, в организме в соединениях **1a** происходило отщепление заместителя в положении 1, и они превращались в дакарбазин.

Кроме производных имидазол-4-карбоксамида синтезирован большой ряд диметилтриазенов эфиров имидазол-4-карбоновой кислоты [95, 153, 154].



Получены триазены **142** на основе 2-замещенных диазоимидазолов **53** [155–157], однако их противоопухолевая активность не превышает активности дакарбазина и БТИК.



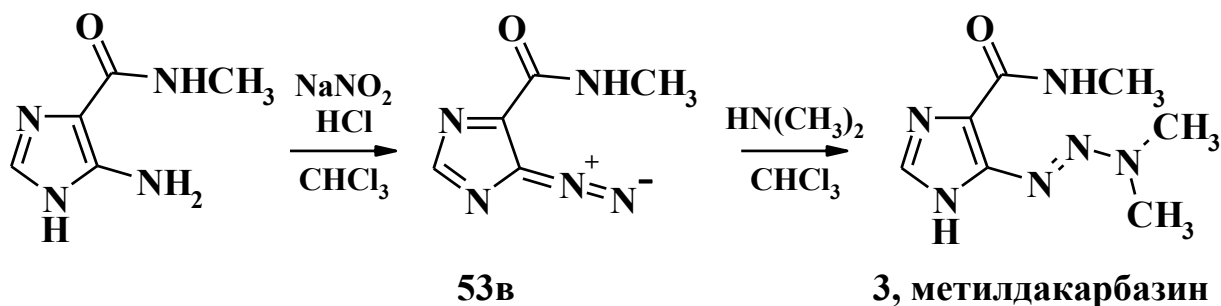
X = NH₂, OC₂H₅

R = CH₃; C₂H₅; CH₂COOC₂H₅; SH; SCH₃; SC₂H₅; SCH₂C₆H₅;

CH₂OC₆H₄OCH₃; C₇H₅; CH₂CH₂C₆H₅; C₅H₁₁; *u*-C₆H₁₁; Ar;

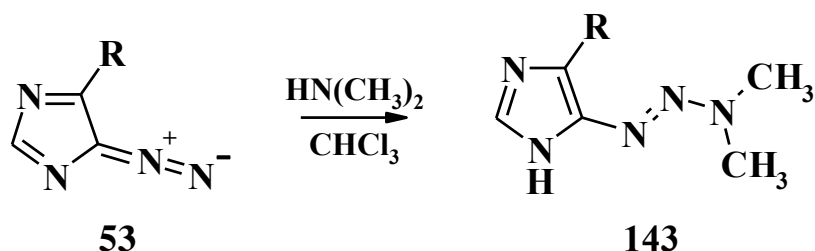
3-тиенил; 2-тиенил; 2-фурил; 2-тиазолил, 2-нафтил

Для улучшения технологических аспектов синтеза дакарбазина нами [158] был получен метилдакарбазин, диазотирование вели в двухфазной системе вода-хлороформ, диазосоединение полностью переходило в органическую фазу, раствор сушили и проводили сочетание с диметиламином.



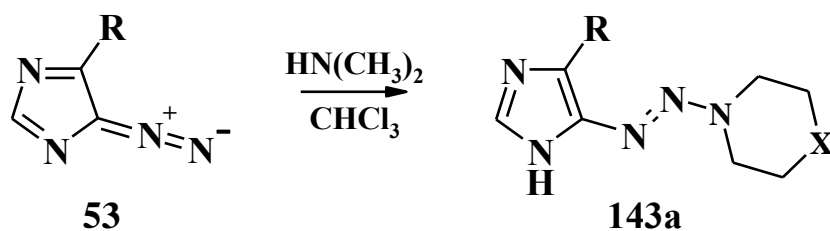
При этом взрывоопасное диазосоединение не выделялось в твердом виде, практически полностью отсутствовал имидазотриазинон. По активности и фармакологическим свойствам метилдакарбазин несколько превосходил дакарбазин. Его биологические свойства рассмотрены в главе 8.

Кроме метилдакарбазина нами [97, 102, 159, 160] синтезирован ряд триазенов имидазольного ряда:



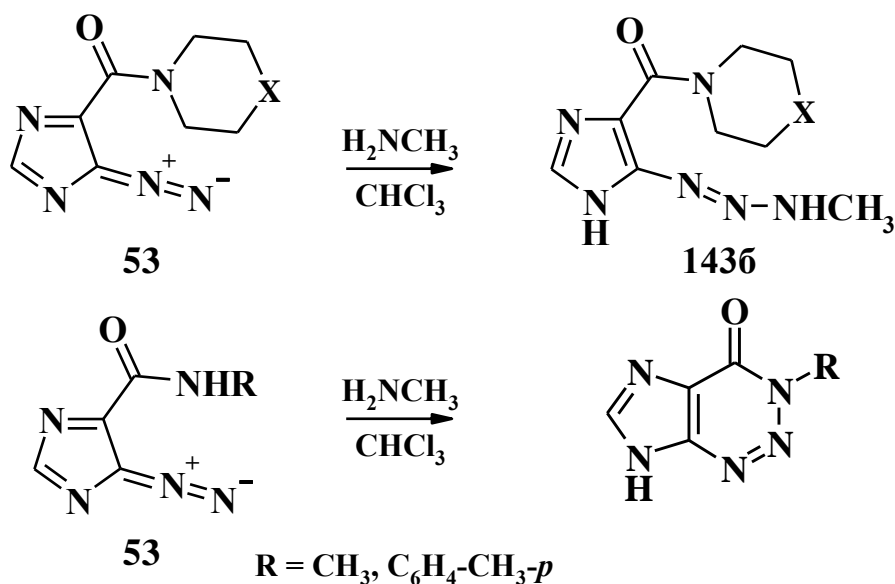
R = CON(CH₃)₂, CONHCH₂C₆H₅, CONHC₆H₅, CONHC₆H₄-CH₃-*p*, CO-морфолил, CO-пиперидил, COSCH₃, CN, NO₂

Нитрильное производное **143** (R = CN) было одновременно получено нами [90] и Шили [161]. Кроме того были синтезированы триазены с морфолином и пиперидином – **143a**.

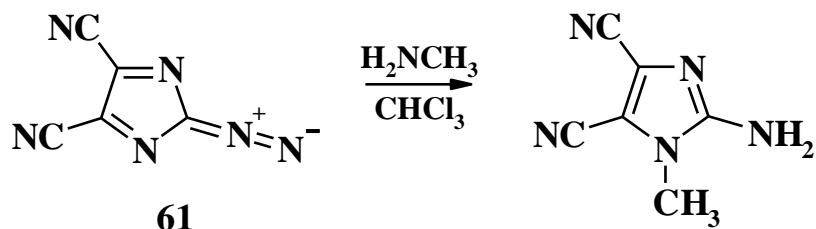


$\text{R} = \text{CON(CH}_3)_2; \text{CONHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5; \text{CONHC}_6\text{H}_5; \text{CONHC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-}p$;
 CO-морфолил, $\text{X} = \text{O}; \text{CH}_2$

В случае 5-дiazоимидазол-4-карбоксморфолида реакция с метиламином проходит легко, выделяется устойчивый монометилтриазен **143б**. В том случае, если в положении 4 имеется амидная группировка, способная к реакции внутримолекулярной циклизации, монометилтриазен не образуется и, в первую очередь, происходит внутримолекулярная циклизация.

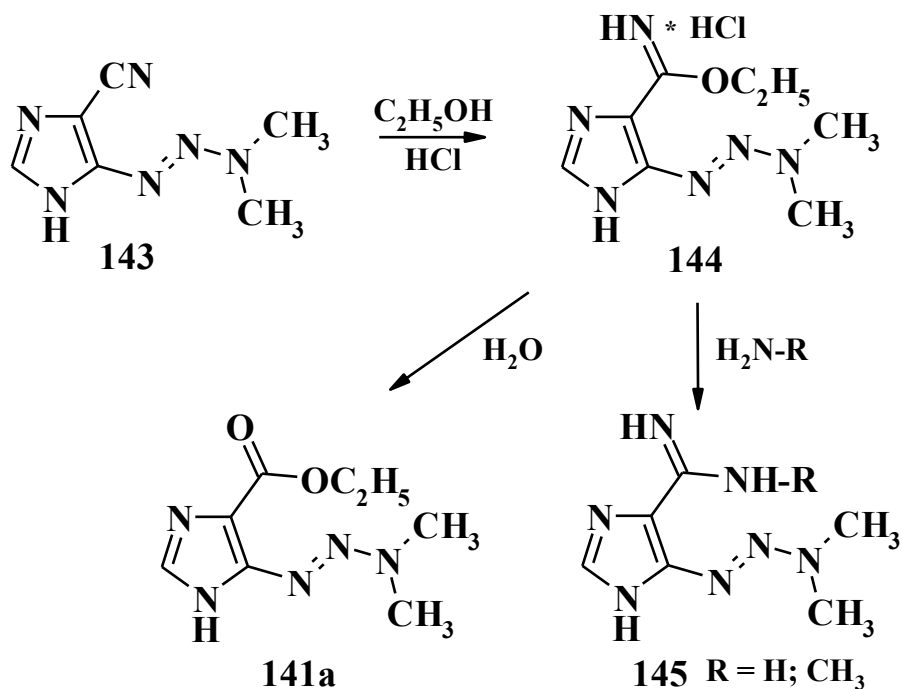


Таким образом, в данных условиях скорость циклизации выше, чем скорость *N*-азоаминосочетания. Необычный результат был получен при взаимодействии 2-дiazо-4,5-дицианоимидазола с метиламином [160]. Вместо ожидаемого монометилтриазена был выделен с хорошим выходом 1-метил-2-амино-4,5-дицианоимидазол.

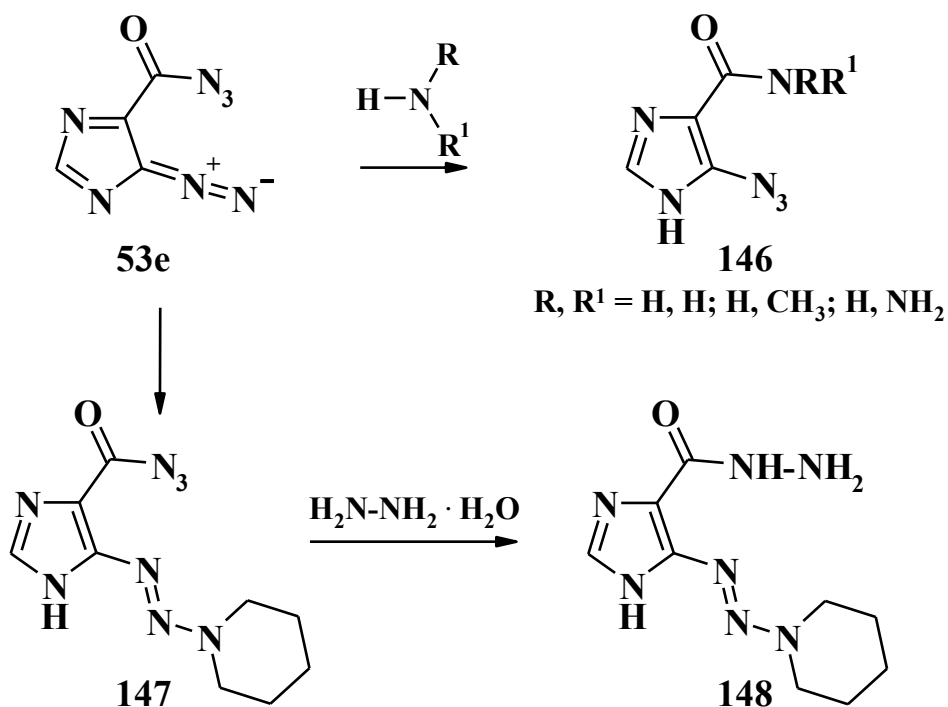


Вероятнее всего монометилтриазен разлагается до амина и диазометана, который метилирует цикл. Соединение **143** ($\text{R} = \text{CN}$) при действии сухого HCl в абс. спирте превращается в иминоэфир **144**, реагирующий в безводных средах с аминами с образованием амидинов **145**, которые невозможно полу-

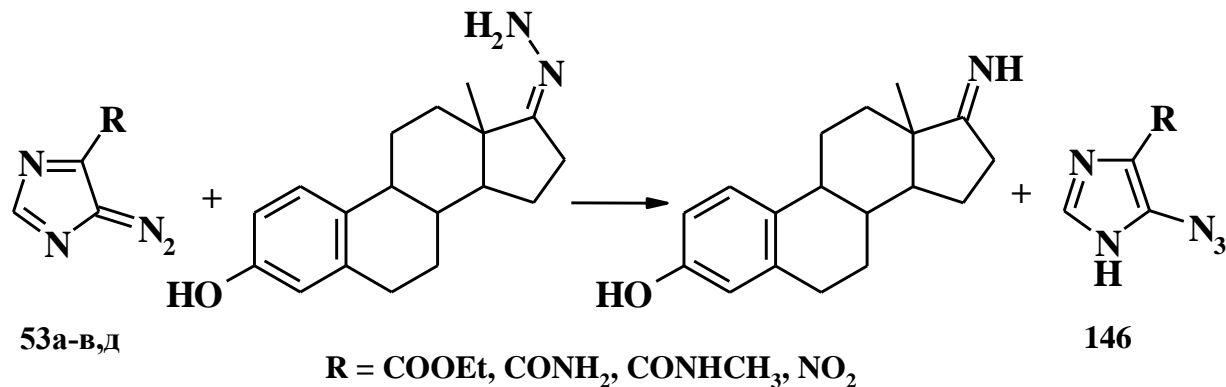
чить непосредственно диазотированием соответствующего аминоимидазола из-за циклизации диазосоединения в азааденин [159]. В водных средах иминоэфир гидролизуеться до эфира карбоновой кислоты **141a**:



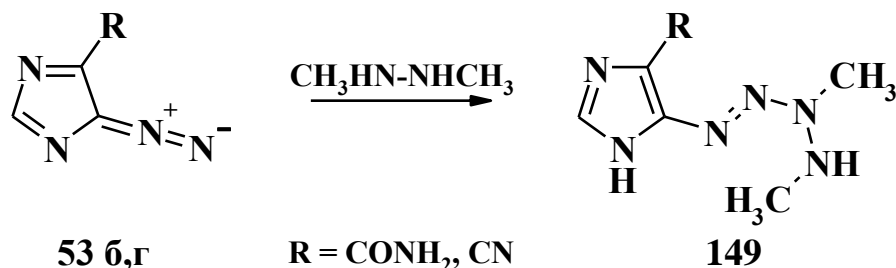
Неожиданные результаты получены при попытке синтеза триазенов на основе высокореакционноспособного 5-азидоимидазол-4-карбоксазида (**53e**). При его взаимодействии с аминами вместо триазенов выделены 5-азидоимидазолы **146**, и только с пиперидином образуется триазен **147**, который при взаимодействии с гидразингидратом превращается в соответствующий карбоксигидразид **148**:



Образование азида **146** объясняется тем, что при нуклеофильном замещении в карбоксазидной группе уходящий азид-ион реагирует с диазогруппой с выделением азота. Взаимодействие диазоимидазолов **53а-в,д** с гидразонами стероидного ряда [162] также приводило к соответствующим 5-азидоимидазолам **146** и иминостероидам:

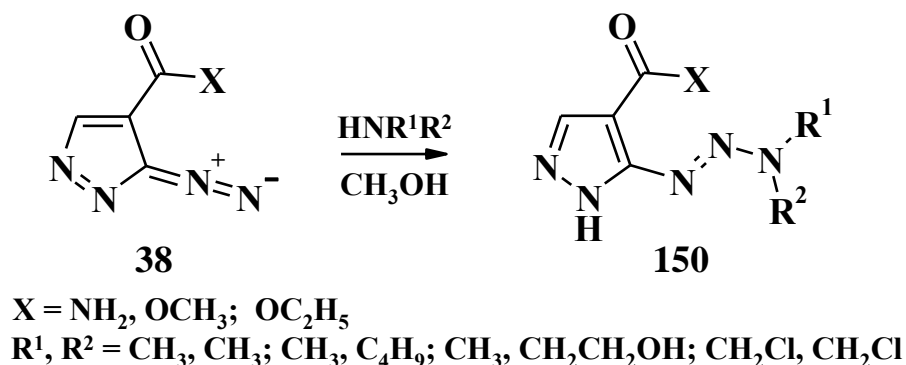


Показано, что в 4-нитро-5-диазоимидазоле диазогруппа замещается на азидную без катализатора. С 1,2-диметилгидразином диазоимидазолы дают устойчивые тетразены **149**:



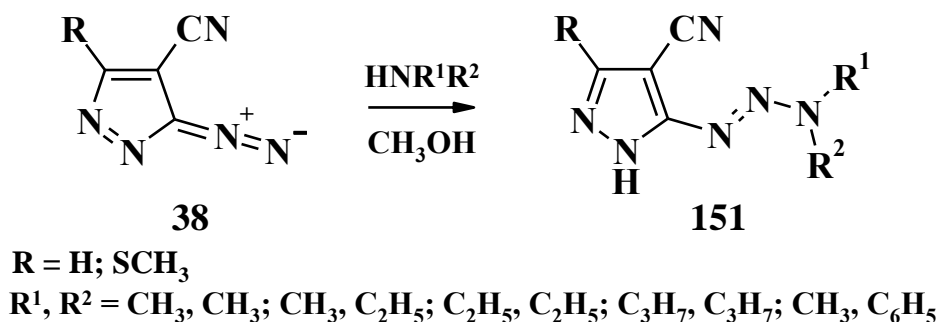
Полученные нами триазены и тетразены обладали меньшей противоопухолевой активностью, чем дакарбазин и метилдакарбазин.

Наряду с имидазольными триазенами синтезирован большой ряд триазенов пиразольного [47, 150, 163] ряда:

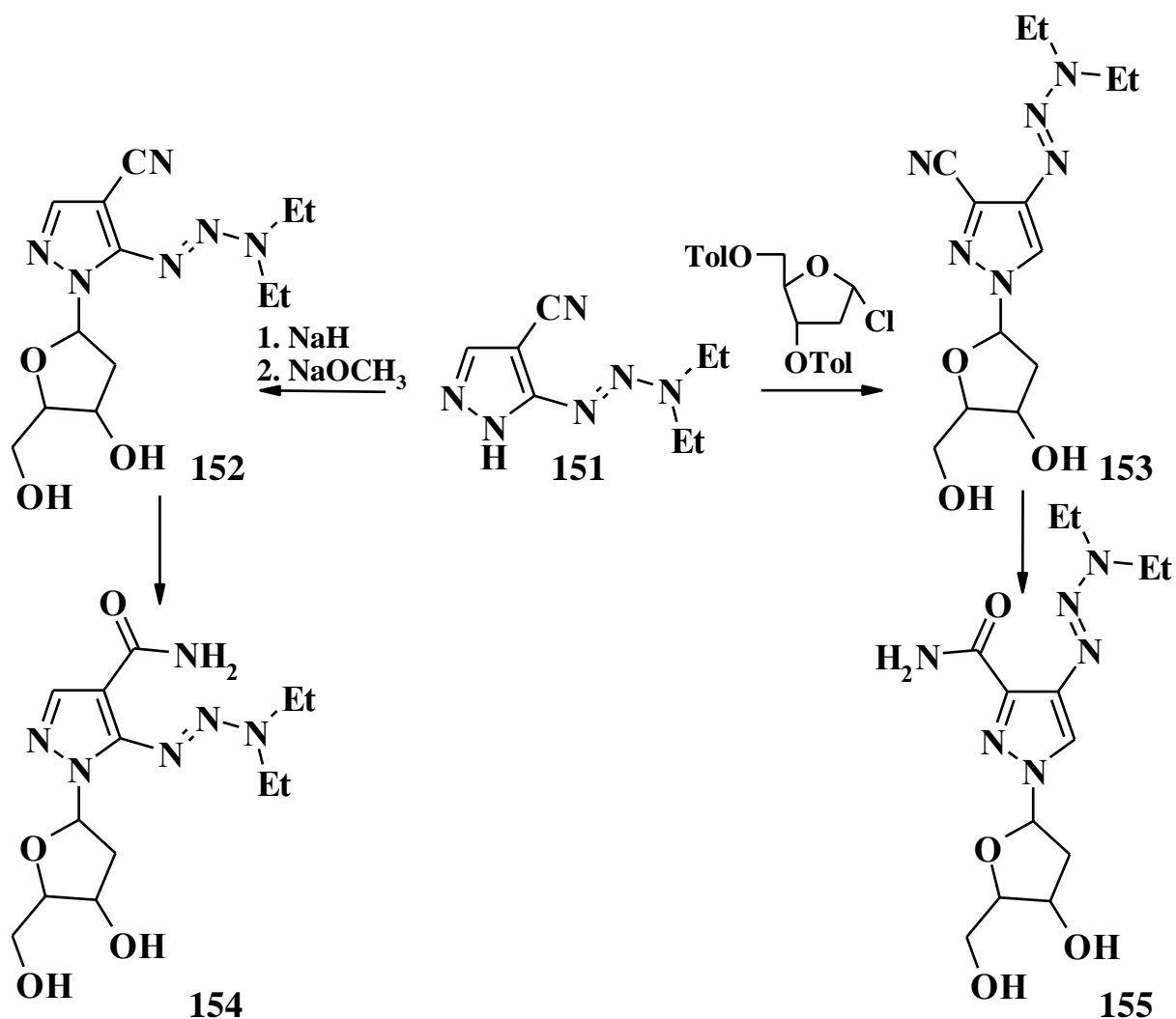


Однако для получения рибофуранозильного производного данный метод не годится, так как при диазотировании будет происходить реакция внутримолекулярной циклизации. Синтез соединений данного типа представляет интерес в качестве ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1. Был полу-

чен ряд производных 5-(диалкил-1-триазено)пиразол-4-карбонитрила (**151**) [164].

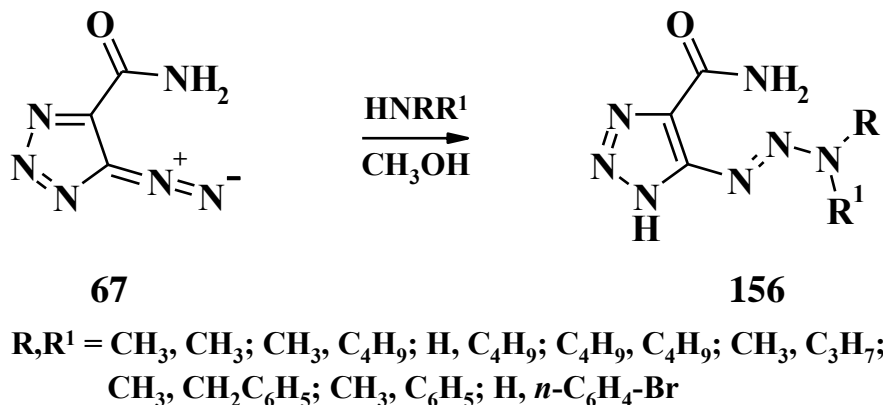


Одно из соединений ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}, \text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$) при взаимодействии ди-*O*-толил-2'-дезоксирiboфуранозилхлоридом в ацетонитриле с NaH давало два изомерных триазена (**152**, **153**), которые разделили с помощью колоночной хроматографии. Их выход был одинаковым – 23 %. Толильную защиту удалили метилатом натрия в метаноле. В отличие от имидазольного аналога **143** нитрильную группу в щелочи с пероксидом водорода превратили в карбоксамидную. Таким образом, были синтезированы два новых пиразольных триазена **154** и **155**.



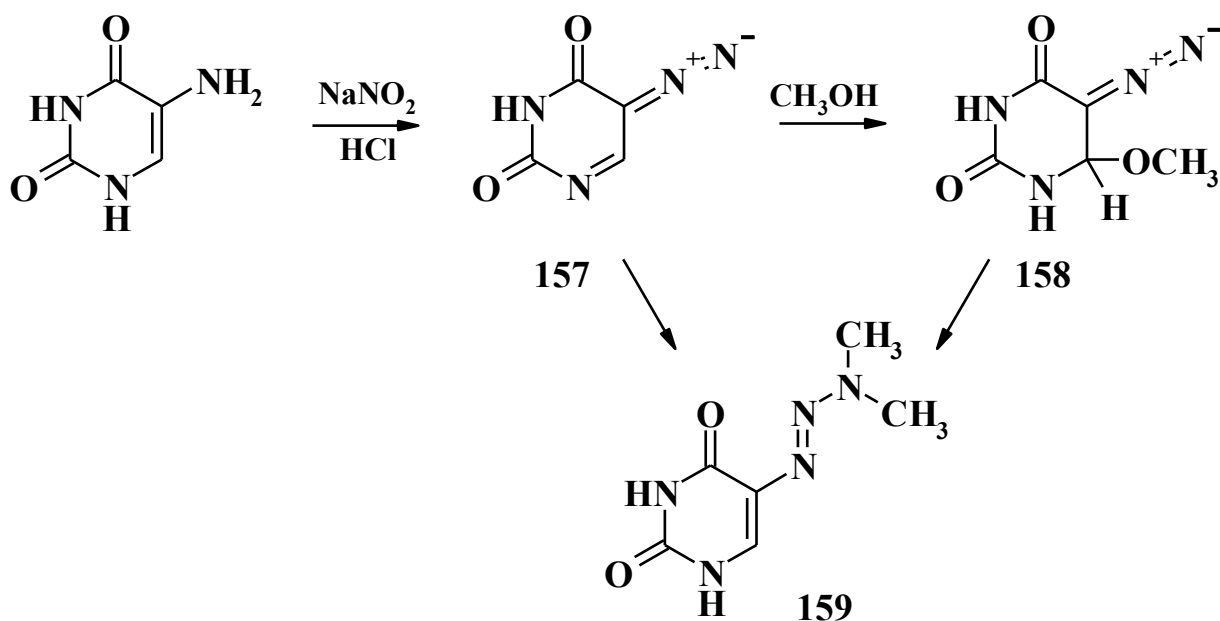
Следует отметить, что определенную активность против клеток МТ-4 проявили лишь липофильные триазены **151**, содержащие в триазеновой группировке два пропильных остатка, а также метильную и фенильную группы. Рибофуранозильные производные активностью не обладали [164].

Синтезирован ряд триазенов 1,2,3-триазол-4-карбоксамид (**156**) [153].

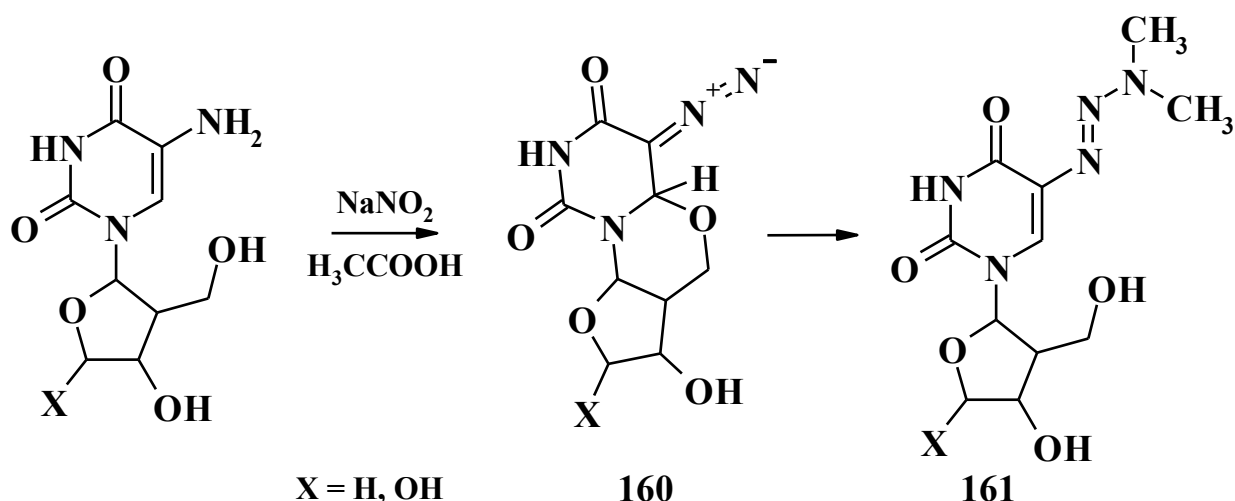


Однако активность данных соединений также не превышала активности дакарбазина.

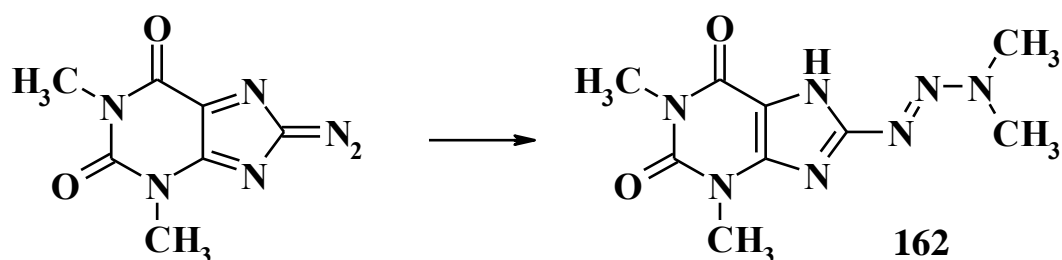
Полученный из 5-аминоурацила 5-дiazоурацил (**157**) при перекристаллизации из метанола присоединяет молекулу спирта (**158**). Соединения **157** и **158** реагируют с диметиламином, давая соответствующий триазен **159** [165].



При диазотировании 5-аминоуридина и 5-амино-2'-дезоксидеоксиуридина образуются продукты присоединения 5'-гидроксигруппы («ангидросоединения» **160**), подобные по структуре соединению **158**. При взаимодействии с диметиламином получены триазены **161**.

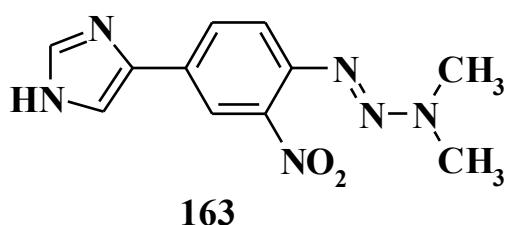


По мнению авторов [166, 167], проникновение 5-триазенопроизводных имидазол-, пиразол- и 1,2,3-триазол-4-арбоксаминов через мембрану опухолевых клеток идет с помощью активного транспорта так же, как промежуточного продукта биосинтеза пуринов – АИКА. Однако и другие гетероциклические производные, имеющие диметилтриазеновую группировку, обладают высокой противоопухолевой активностью. Так, из 8-дiazотеофиллина [168] был синтезирован 8-(3,3-диметил-1-триазено) теофиллин (**162**) (димексазен) в условиях получения дакарбазина [169]:

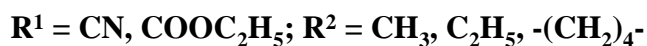
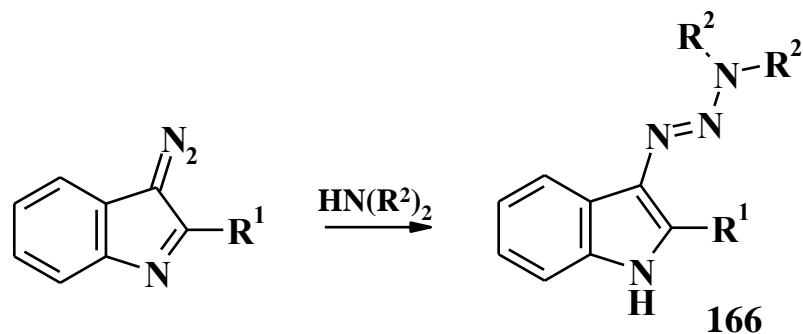
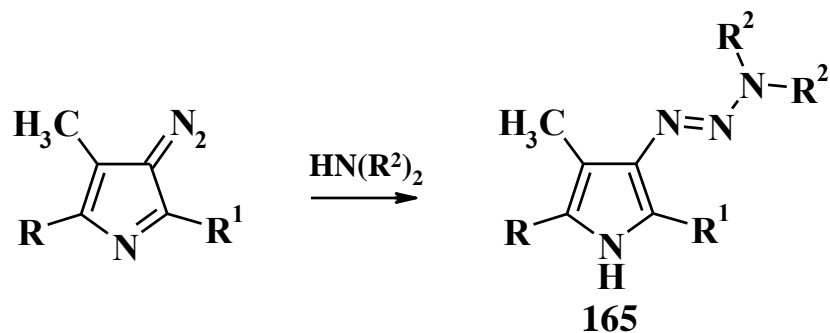
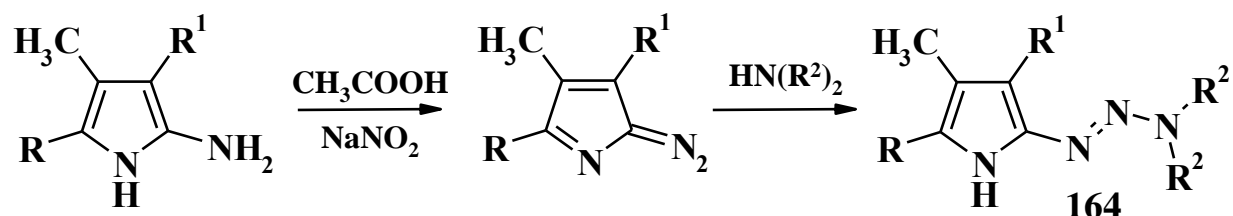


Димексазен не способен к циклизации, показал активность на уровне дакарбазина *in vivo*, прошел предклинические испытания. Исследования остановились в 1993 г. на I фазе клинических испытаний.

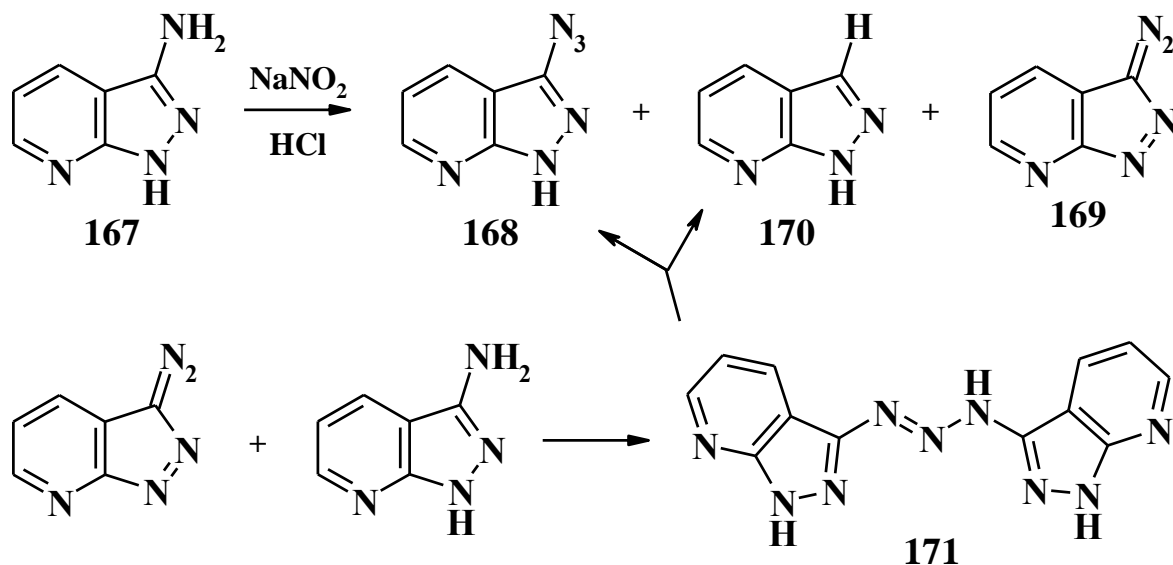
Интересные результаты дал препарат имидазен [147, 170, 171] (**163**), хотя триазеновая группировка в данном соединении находится в фенильном цикле:



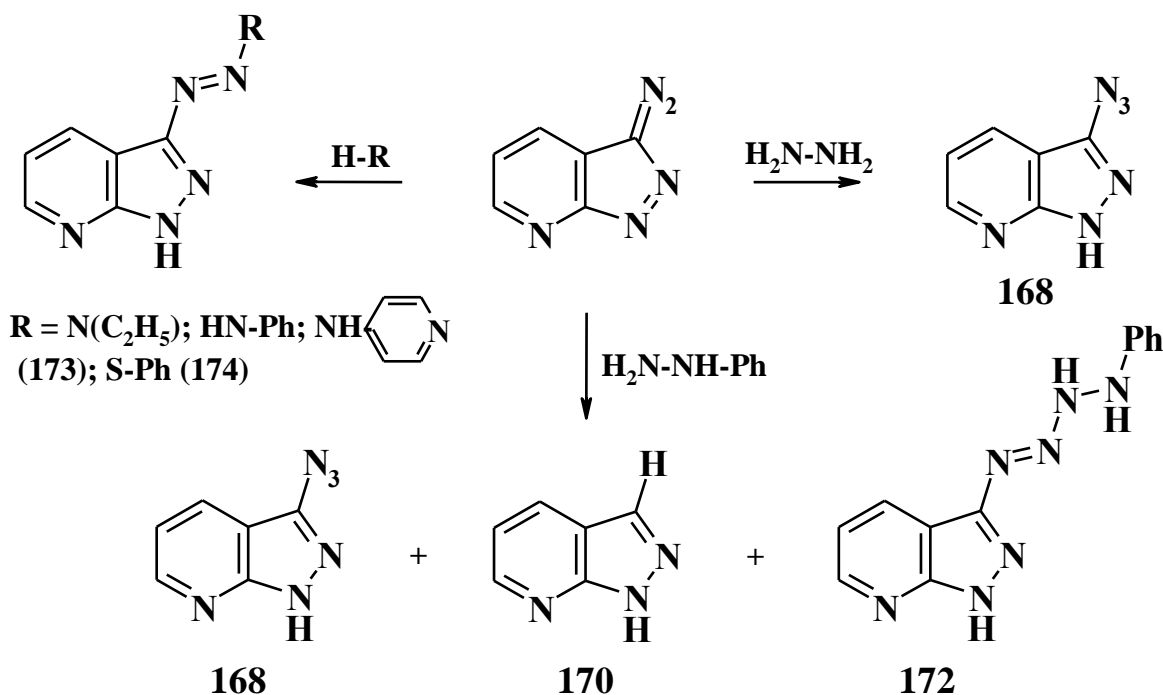
Для нахождения соединений, активность которых превышала бы дакарбазин, а также для обнаружения других видов активности синтезирован широкий ряд триазенопроизводных пиррола и индола [5, 52, 53, 56].



Полученные соединения **164–166** обладают выраженной противоопухолевой, антибактериальной, противовирусной и фунгицидной активностью, однако их активность уступает активности объектов сравнения, которыми являются применяемые в клинической практике препараты.



Не совсем обычные результаты [82], как уже отмечалось, были получены при диазотировании 3-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридина (**167**). При этом обнаружено образование 3-азидо- (**168**) и 3-диазо-3-*H*-пиразолопиридинов (**169**). Модельным синтезом показано, что амино- и диазосоединения образуют триазен **171**, который расщепляется на азидо- (**168**) и незамещенный пиразолопиридин **170**. Соединение **169** с гидразингидратом дает азид **168**, с фенилгидразином наряду с **168** и **170** выделен фенилтетразен (**172**), с аминами получены триазены **173** и тиadiaзены **174**.



Обращает на себя внимание необычная деградация триазена **171**.

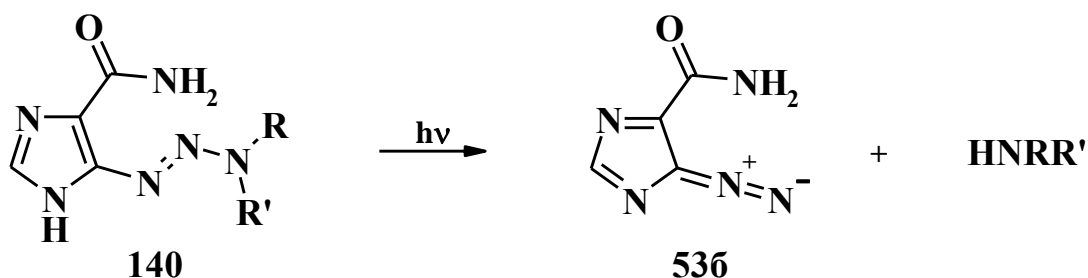
При изучении реакции *N*-азоаминсочетания с гидразинами, за исключением приведенного случая взаимодействия нитродиазоимидазола с 1,2-диметилгидразином, тетразены не образуются. Так, реакция 3-диазоиндола с производными гидразина дает смесь, состоящую из индола, 3-аминоиндола и 3-азидоиндола [172]. Аналогично и другие диазозолы с производными гидразина давали соответствующие азиды [173]. В работе [174] рассмотрен механизм данного процесса с помощью введения метки ^{15}N .

Реакция *N*-аминоазосочетания идет легко и в мягких условиях, даже в случае 2- и 3-дiazопирролов, вступающих в *C*-азосочетание только с наиболее активными азосоставляющими (см. раздел 6).

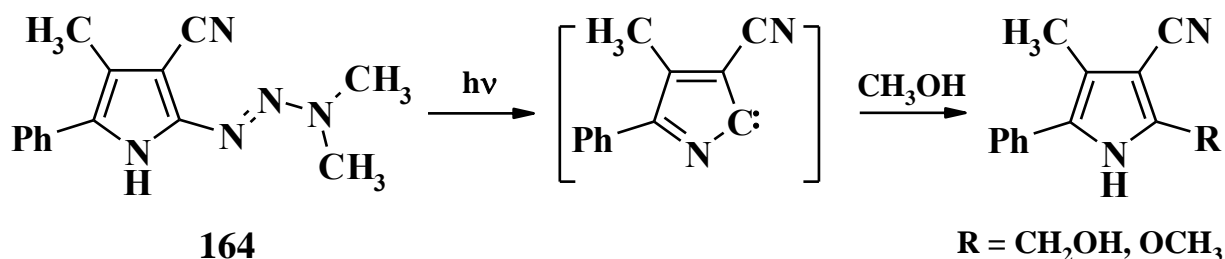
Факторами, осложняющими получение положительного результата, служат конкурентные реакции внутримолекулярной циклизации, фоточувствительность триазенов и неустойчивость монозамещенных производных.

Изучению фотодеградации триазенов посвящен ряд работ [87, 96, 130, 150, 175–180].

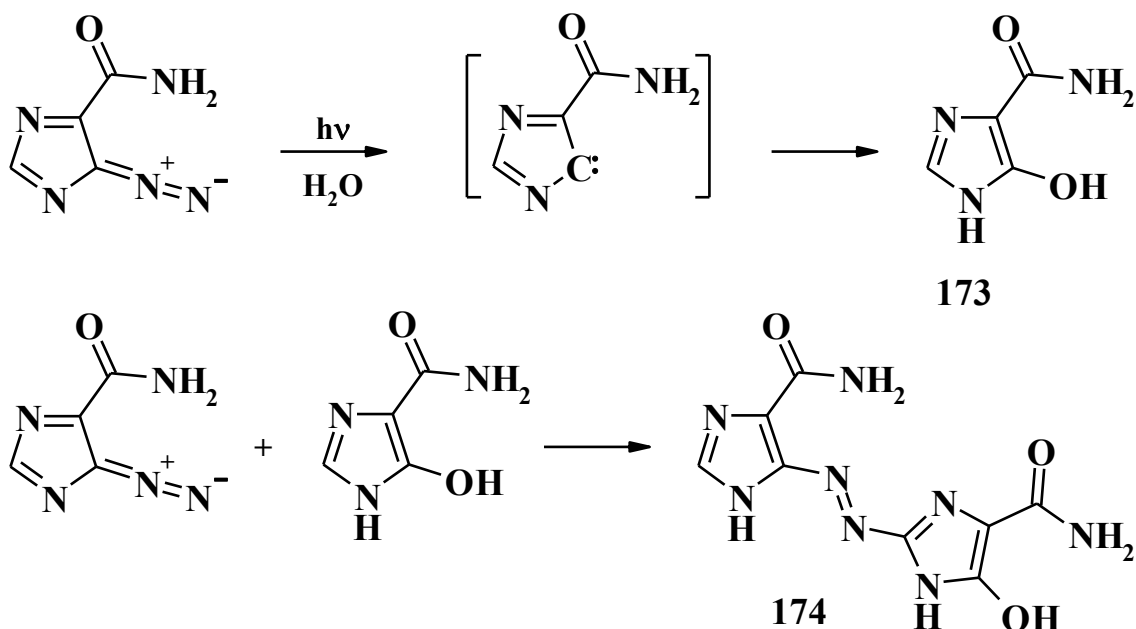
Фоторазложение триазенов является обратной реакцией аминоазосочетанию, в которой образуется диазосоединение и соответствующий амин:



Также при облучении пиррольных триазенов **164** [181] образуется *синглетный* карбен, который реагирует с метанолом, вступая в реакцию внедрения, давая гидроксиметиленовое и метоксипроизводное. Те же результаты получены и с соответствующим диазосоединением.



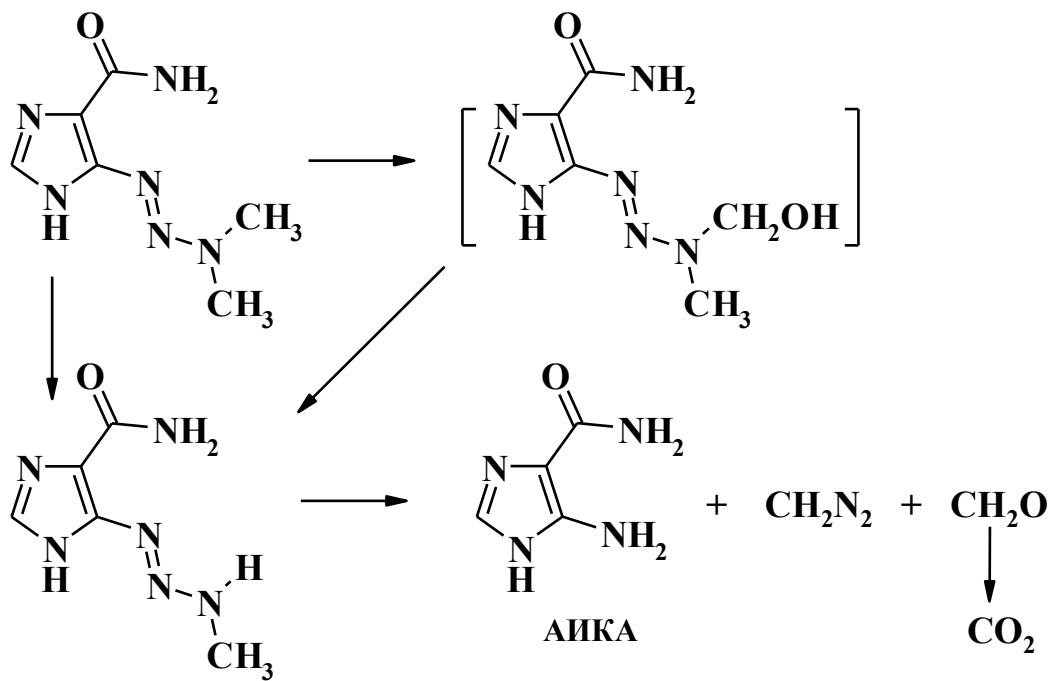
Однако наибольшее число работ посвящено изучению дакарбазина [130]. В зависимости от условий проведения процесса диазосоединение либо циклизуется при pH < 1 или pH > 7 в азагипоксантин, в нейтральных средах диазосоединение разлагается до карбена и реагирует с водой:



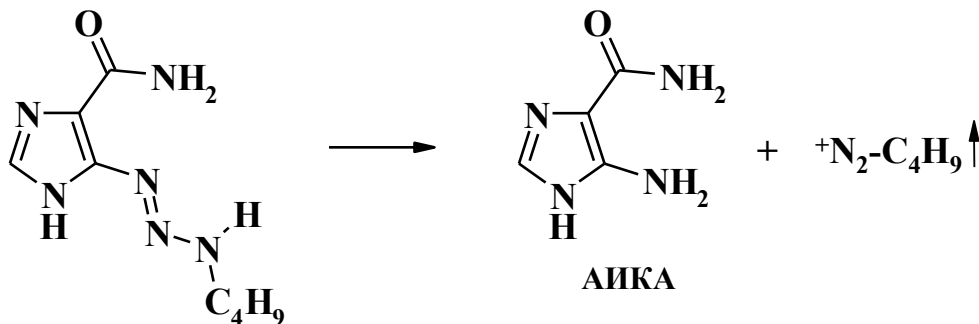
Образующееся гидроксисоединение **173** вступает в реакцию с диазоимидазолом с образованием азопродукта. Рассмотрению фотореакций диазосоединений посвящен отдельный раздел.

По механизму действия дакарбазин относят к алкилирующим ДНК средствам [147, 167, 182–184]. На микросомах печени происходит гидрокси-

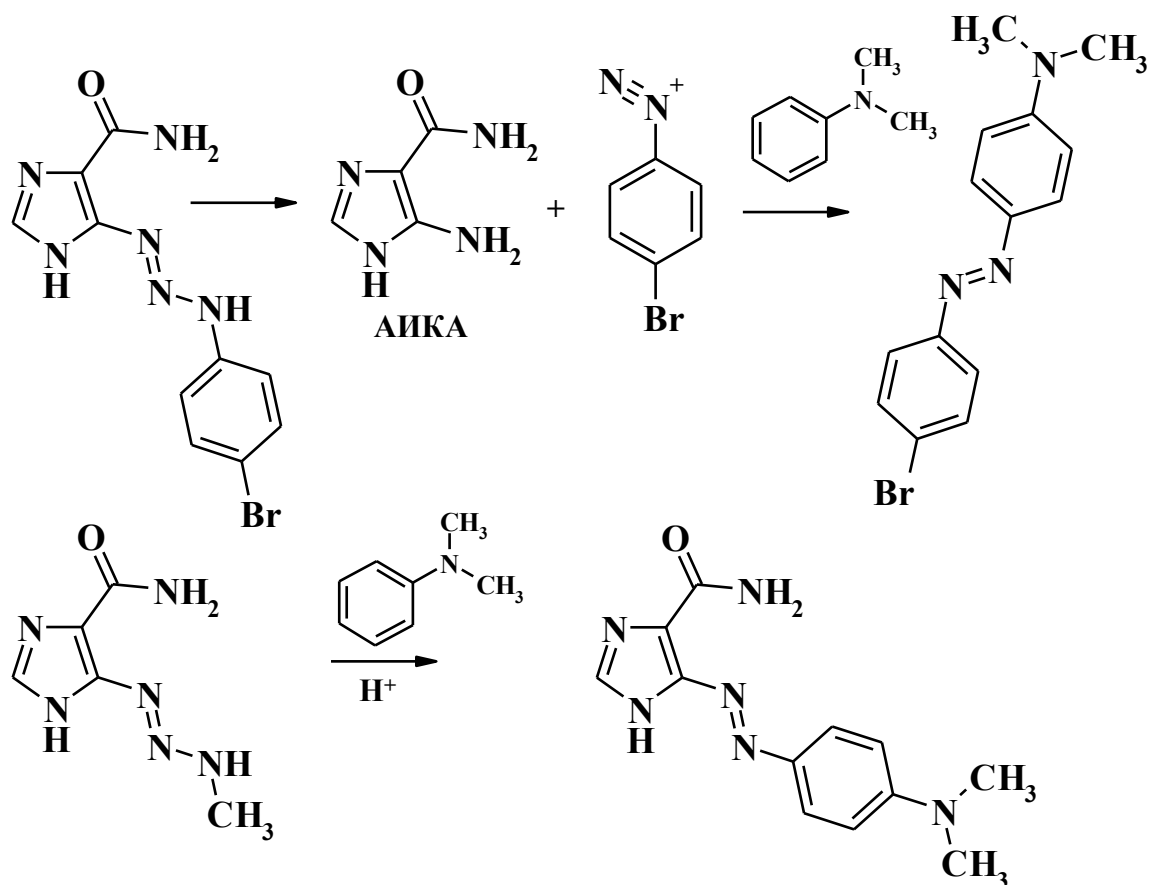
лирование одной из метильных групп триазена и неферментативное отщепление формальдегида. Формальдегид окисляется до углекислого газа. Это было доказано на меченом ^{14}C препарате. В продуктах дыхания был обнаружен $^{14}\text{CO}_2$. Монометилтриазен расщепляется до диазометана и АИКА. Диазометан алкилирует нуклеиновые кислоты по положению 7 гуанина, что приводит к разрыву нити нуклеиновой кислоты.



Практически все монозамещенные триазены нестабильны и разлагаются до аминоазолов и диазосоединений. Для монобутильного триазена имидазолкарбоксамида была изучена кинетика разложения в водном растворе при pH 6,86 и в метаноле при температуре 25 °C [148]. Результаты строго подчиняются уравнению реакции первого порядка, к сожалению, авторы не привели соответствующие константы скорости реакции. В результате образуется АИКА и, вероятно, диазосоединение, которое авторам зафиксировать не удалось.

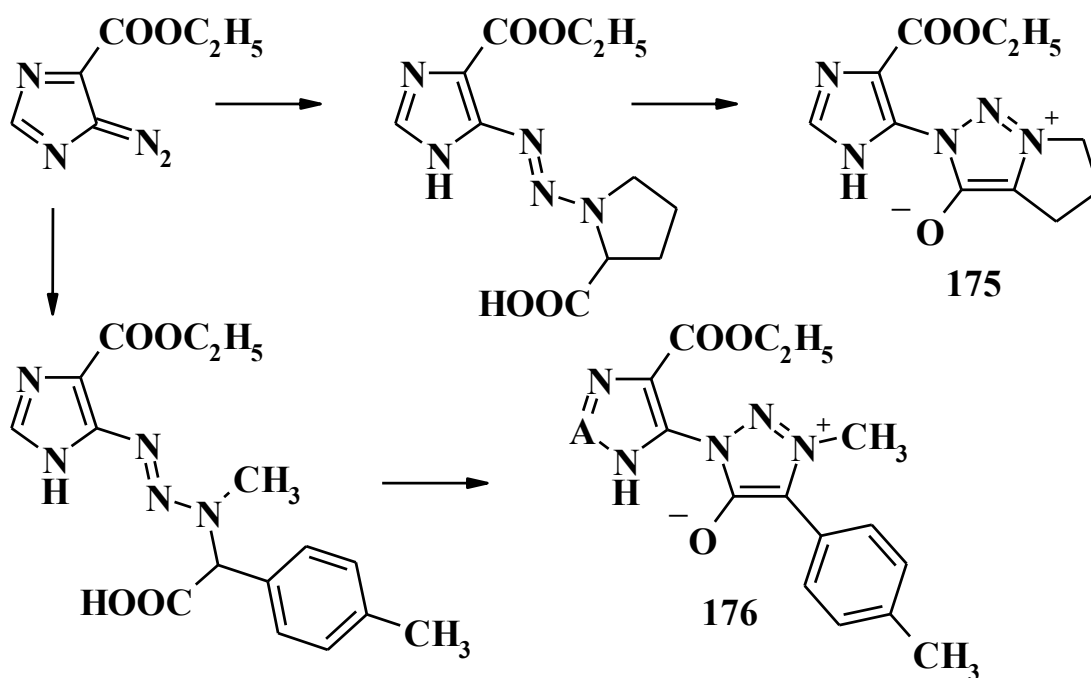


В случае моноарилтриазена с перехватчиком диазосоединения – диметиланилином получено соответствующее азосоединение:

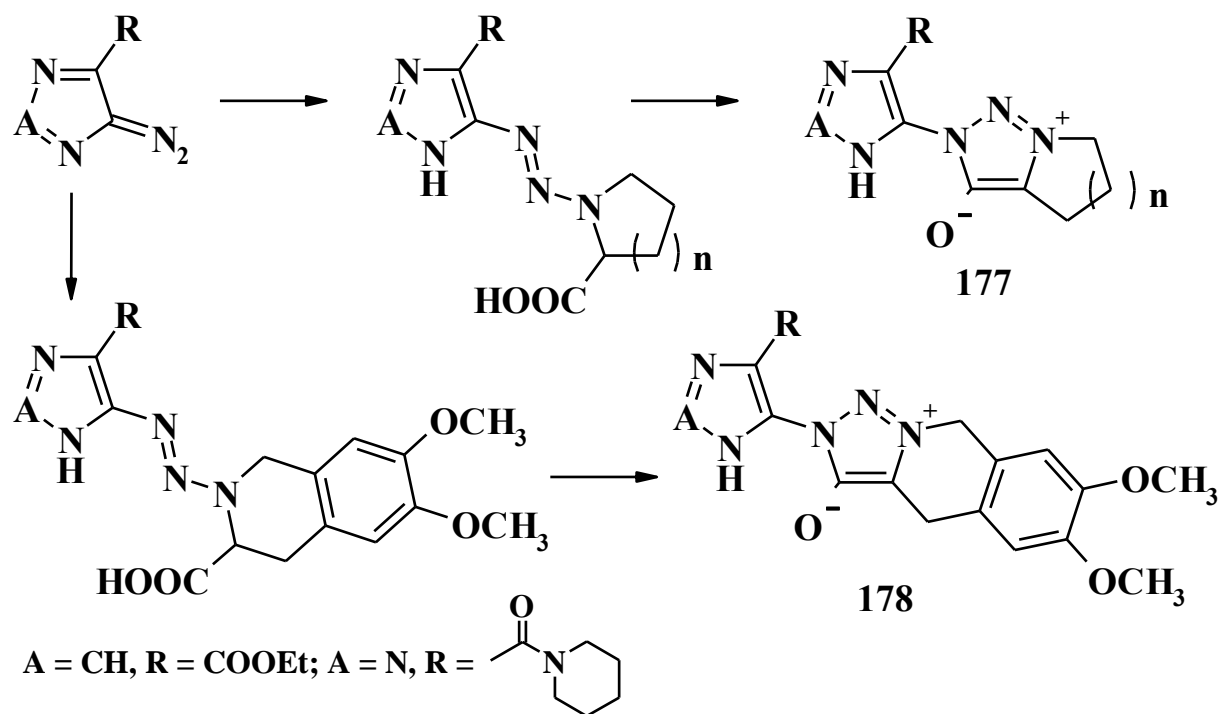


В кислой среде монометилтриазен МТИК реагирует с активной азосоставляющей с образованием азосоединения. В случае метилдакарбазина **3**, меченного ^{14}C по метиламидной группе в выдыхаемом животным газе содержится не более 1–2 % радиоактивного углерода. Метилдакарбазин следует считать отдельным препаратом.

Устойчивые триазены представляют интерес в качестве промежуточных продуктов в синтезе новых гетероциклических соединений.

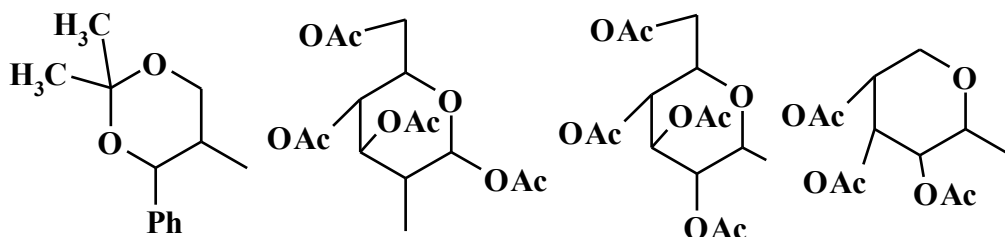
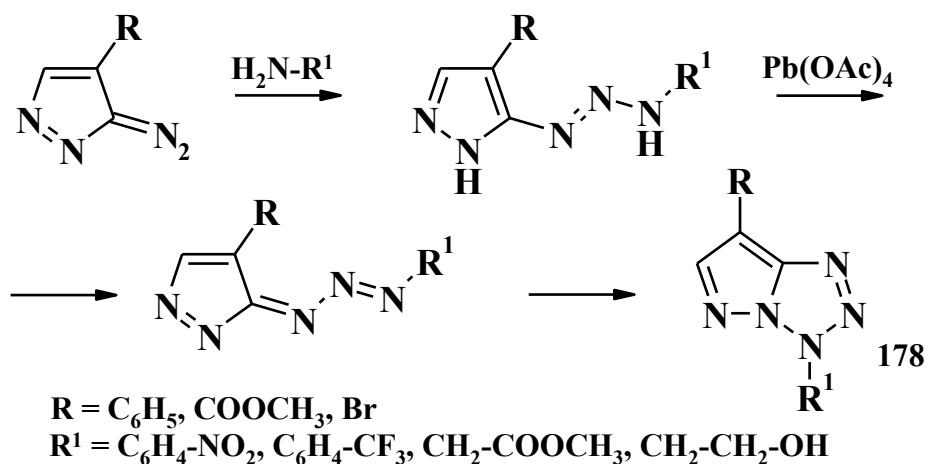


Получены триазены с пролином, карбоксиметиленметиламином и 3-карбокси-6,7-диметокситетрагидроизохинолином [185, 186]. При обработке этих триазенов уксусным ангидридом наблюдается циклизация с образованием триазол-5-олатов **175–178**.



О биологической активности триазенов и конечных соединений не сообщается.

Ряд синтезированных монозамещенных пиразолотриазенов был окислен и получены пиразолотриазины **178** [187].

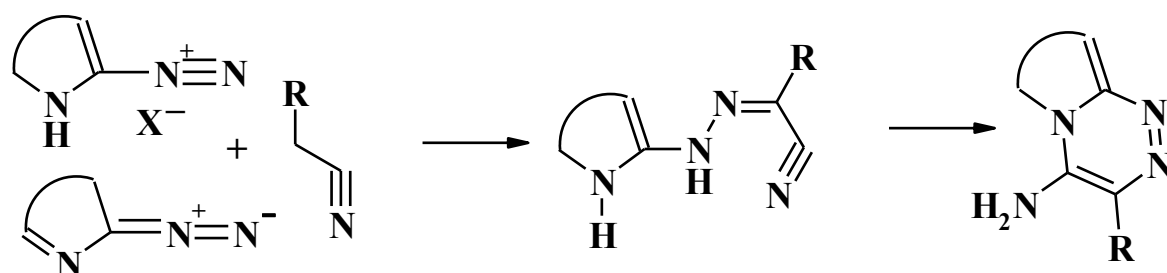
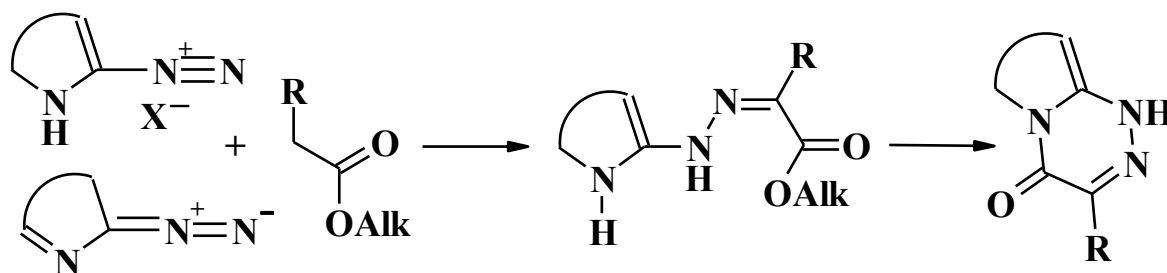
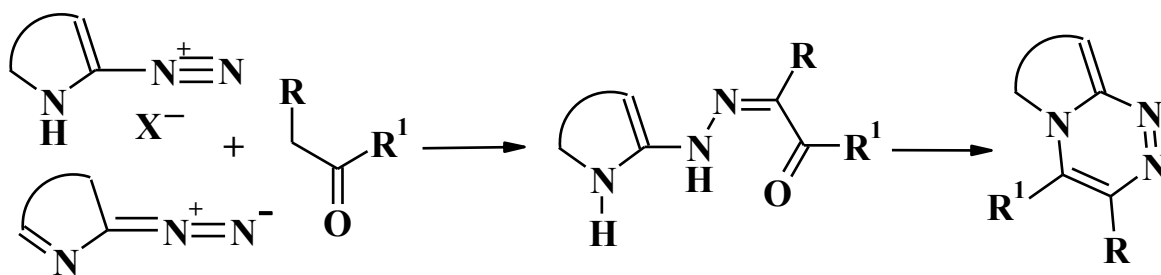


Авторы считают, что окисленный триазен циклизуется по механизму 1,8-электроциклизации. В отличие от ранее синтезированных производных азолотриазенов в данном случае в молекуле содержится на терминальном атоме азота триазена гликозидная группировка. Данных о биологической активности синтезированных соединений также не приводится.

Таким образом, действующим метаболитом дакарбазина является соединение МТИК, который проявляет крипто diazonиевые свойства. Из-за его неустойчивости при биологических значениях pH были получены устойчивые циклические имидазотетразины, имеющие тот же механизм действия, что и дакарбазин. Один из них под названием темозоломид вошел в клиническую онкологическую практику (см. разделы 5.3., 8).

4. Реакции с СН-активными соединениями

Гетероциклические соли диазония и диазосоединения легко вступают в реакцию Яппа-Клингемана, давая соответствующие гидразоны или азосоединения. При наличии в молекуле СН-активного соединения карбонильной, алкоксикарбонильной или нитрильной группы гидразоны при кислотном, основном катализе или термически превращаются в конденсированные 1,2,4-триазины. В ряде случаев циклизация наблюдается в процессе сочетания.

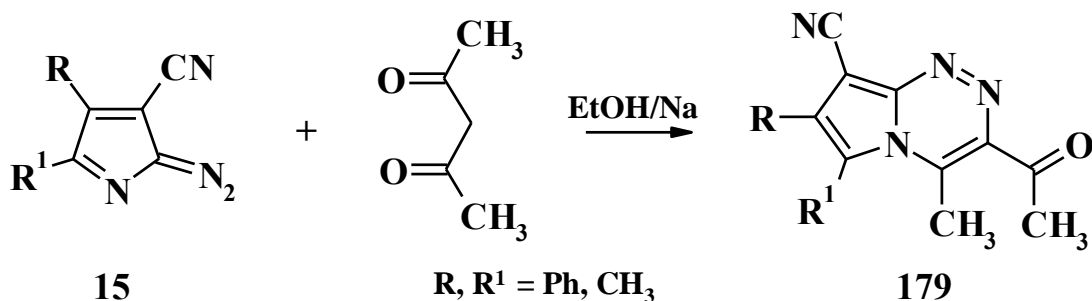


Реакцию проводят, как правило, при pH 6–9. В тех случаях, когда в цикле имеется NH-фрагмент, по нашему мнению, в реакцию вступают диазосоединения, хотя авторы статей приводят диазореагент в виде соли диазония. В литературе представлен большой массив экспериментальных данных. За последнее время опубликованы обзоры, в которых подробно рассмотрены реакции, где R является полифторалкильным остатком [188] или нитрогруппой [189].

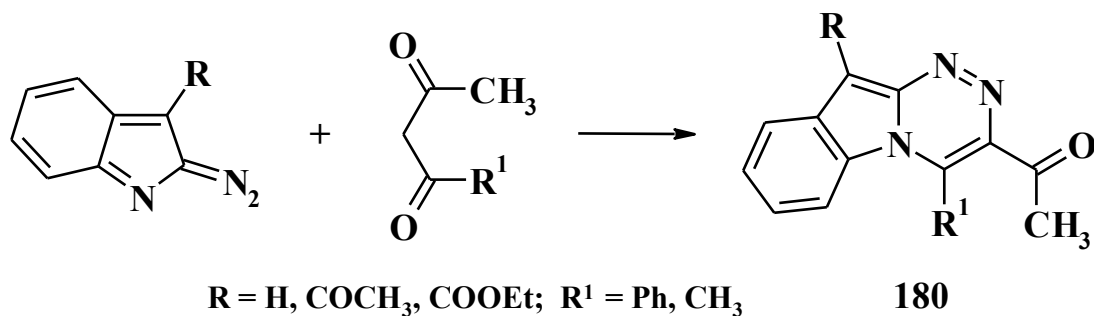
Материал данного раздела структурирован как по видам СН-активных соединений, так и по диазореагентам.

4.1. Реакции циклизации по кетогруппе

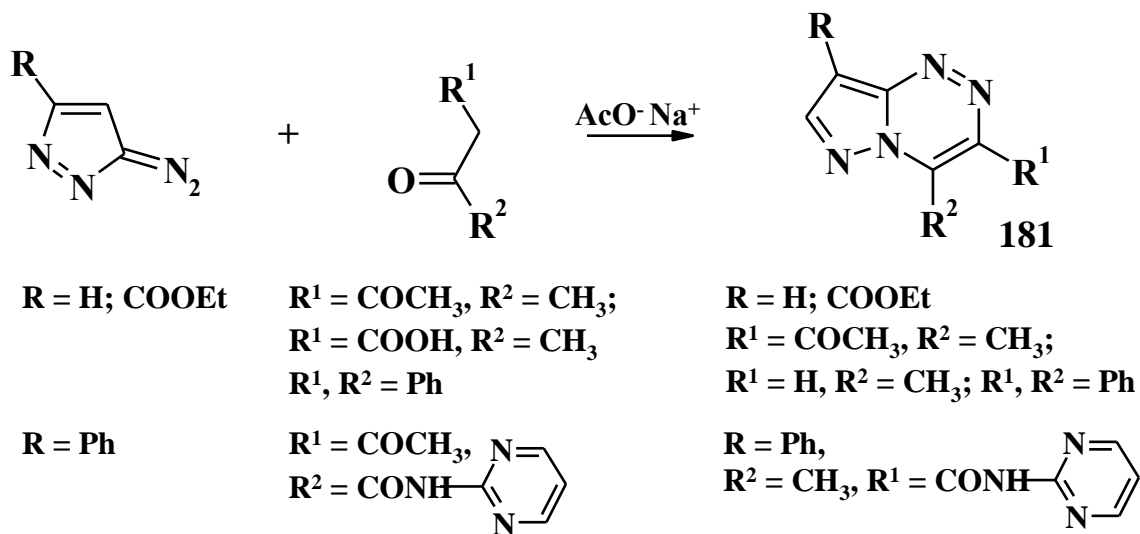
При взаимодействии производных 2-дiazопиррола с ацетилацетоном образуются пирроло[2,1-с][1,2,4]триазины **179** [190], а не соответствующие гидразоны:



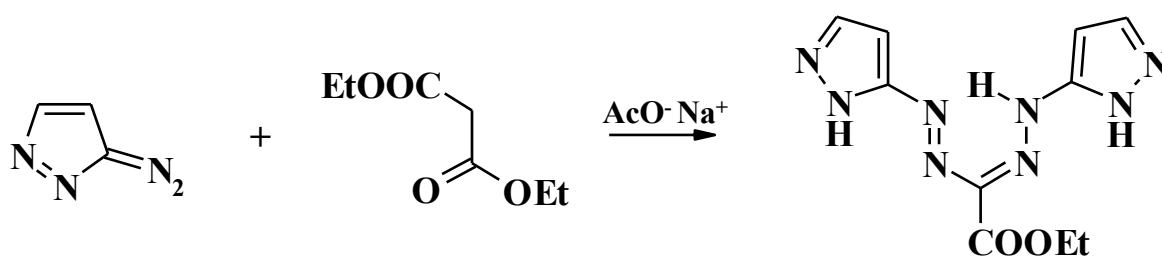
Аналогично были синтезированы индоло[2,1-с][1,2,4]триазины **180** [56]:



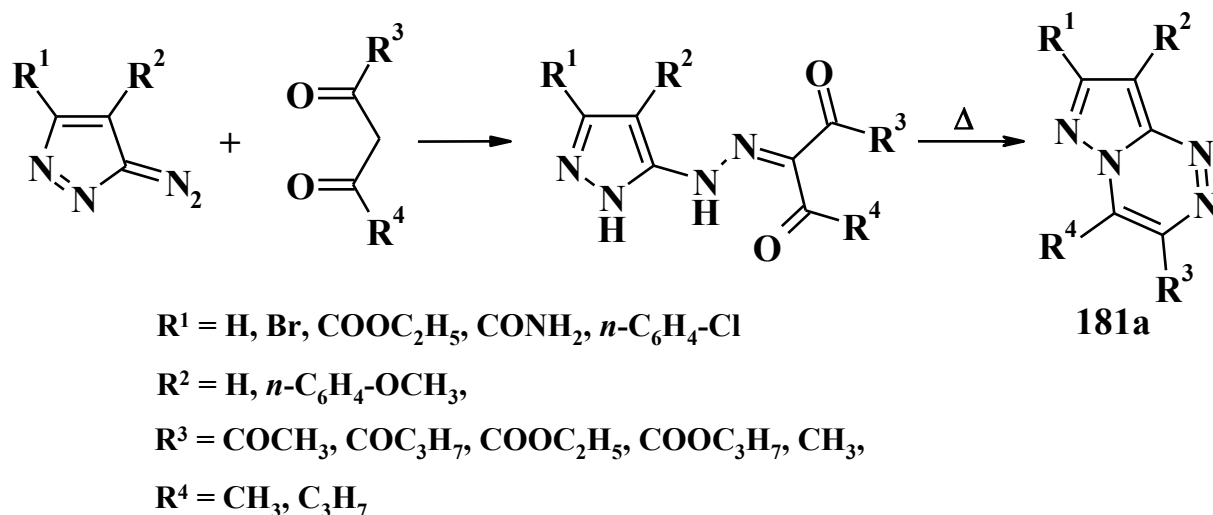
Подробно изучены реакции 3-дiazопиразолов с кетонами. Так, при взаимодействии 3-дiazопиразолов с кетонами [191–193] синтезированы пиразоло-1,2,4-*as*-триазины **181**:



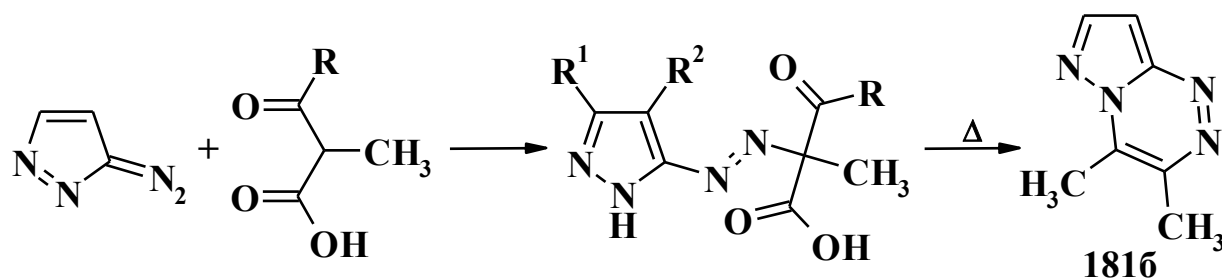
В реакции с ацетилуксусной кислотой наряду с циклизацией происходит декарбоксилирование ($R^2 = \text{H}$). При двукратном избытке диазосоединения с малоновым эфиром получен формазан:



В работе [194] приведено большое количество гидразонов и полученных на их основе конденсированных 1,2,4-триазинов, синтезированных из производных 3-диазопиразола, 2- и 5-диазоимидазола, а также 1,2,3- и 1,2,4-дiazотриазола. В соответствии со структуризацией данного раздела вначале рассмотрим реакции 3-диазопиразола. Взаимодействие диазопиразолов с ацетилацетоном, эфирами ацетоуксусной кислоты при комнатной температуре приводит к образованию соответствующих гидразонов, которые при нагревании в растворителе превращаются в пиразоло[1,5-с]1,2,4-триазины. Следует отметить, что при наличии в молекуле одновременно кето- и сложноэфирной групп циклизация идет по кетогруппе.

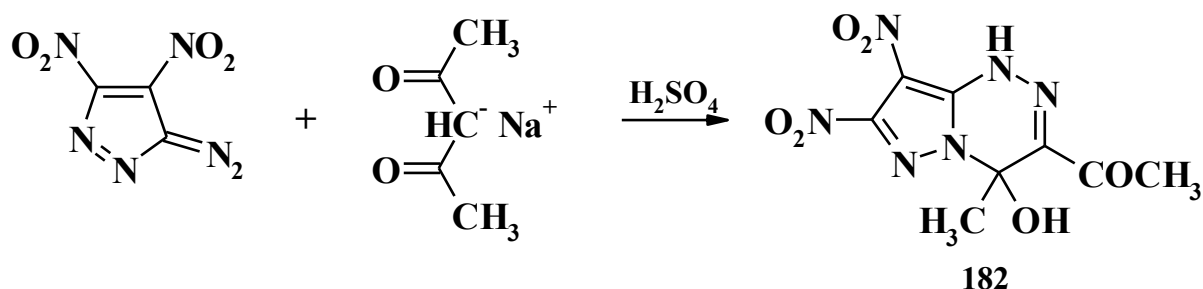


Также как и в предыдущем случае, в реакции с 2-метилацетоуксусной кислотой наблюдается декарбоксилирование с образованием соединения **181б**.

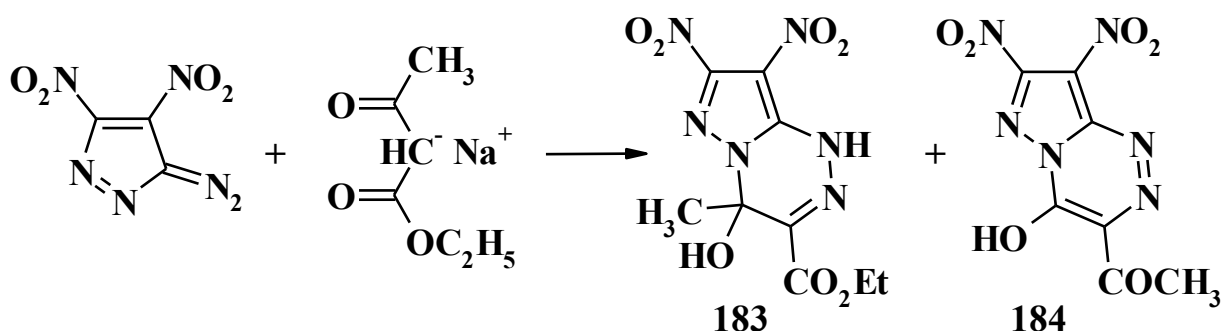


Некоторые из полученных пиразолотриазин **181** обладают антибактериальной активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans* с минимальной ингибирующей активностью 0,16–0,4 мкмоль/мл.

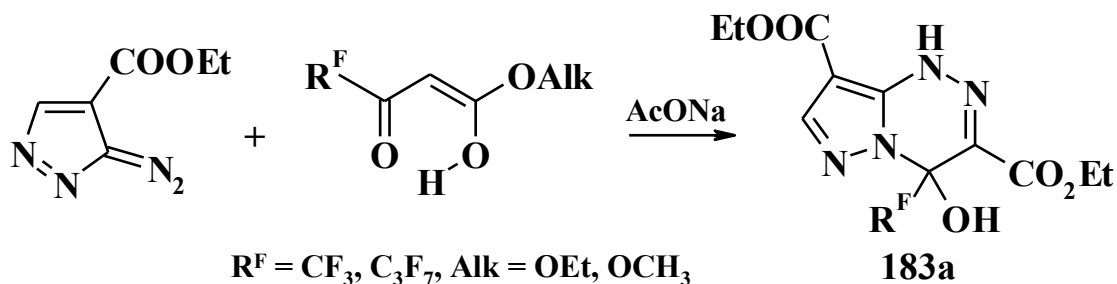
Взаимодействие 3-диазо-4,5-динитропиразола с ацетилацетоном и натрием также приводит к циклизации [195]. Однако дегидратации на последнем этапе не происходит, образуется соединение **182**.



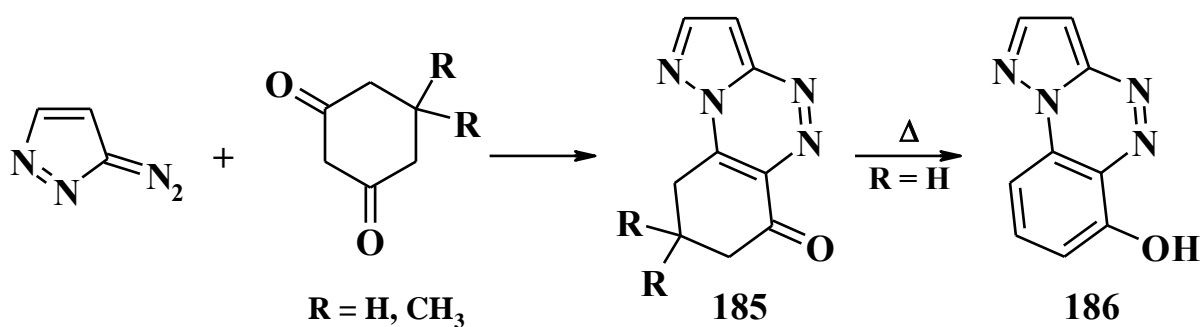
С этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты в тех же условиях образуется смесь соединений **183** и **184**.



Реакция циклизации идет как по ацетильной, так и по сложноэфирной группировкам. В отличие от предыдущего примера, при взаимодействии полифторированных производных ацетоуксусного эфира образуются только соединения типа **183** [196–198].

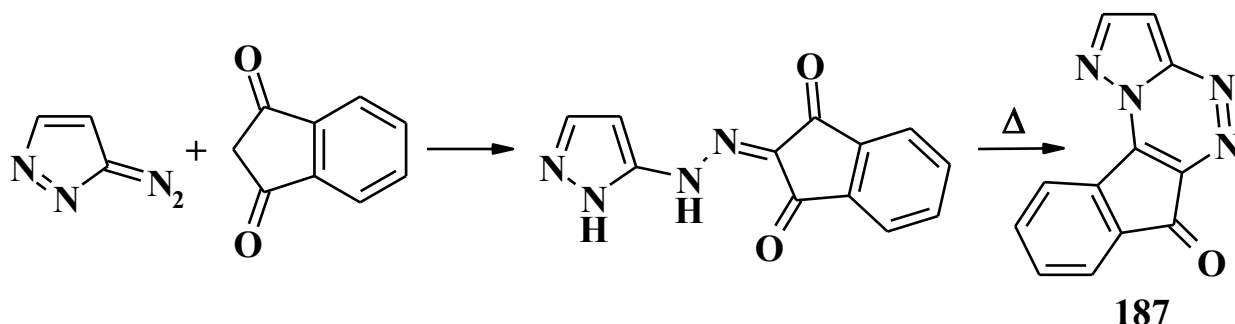


В реакции 3-диазопиразола с циклогексилдионами были получены циклические продукты **185** [199]:

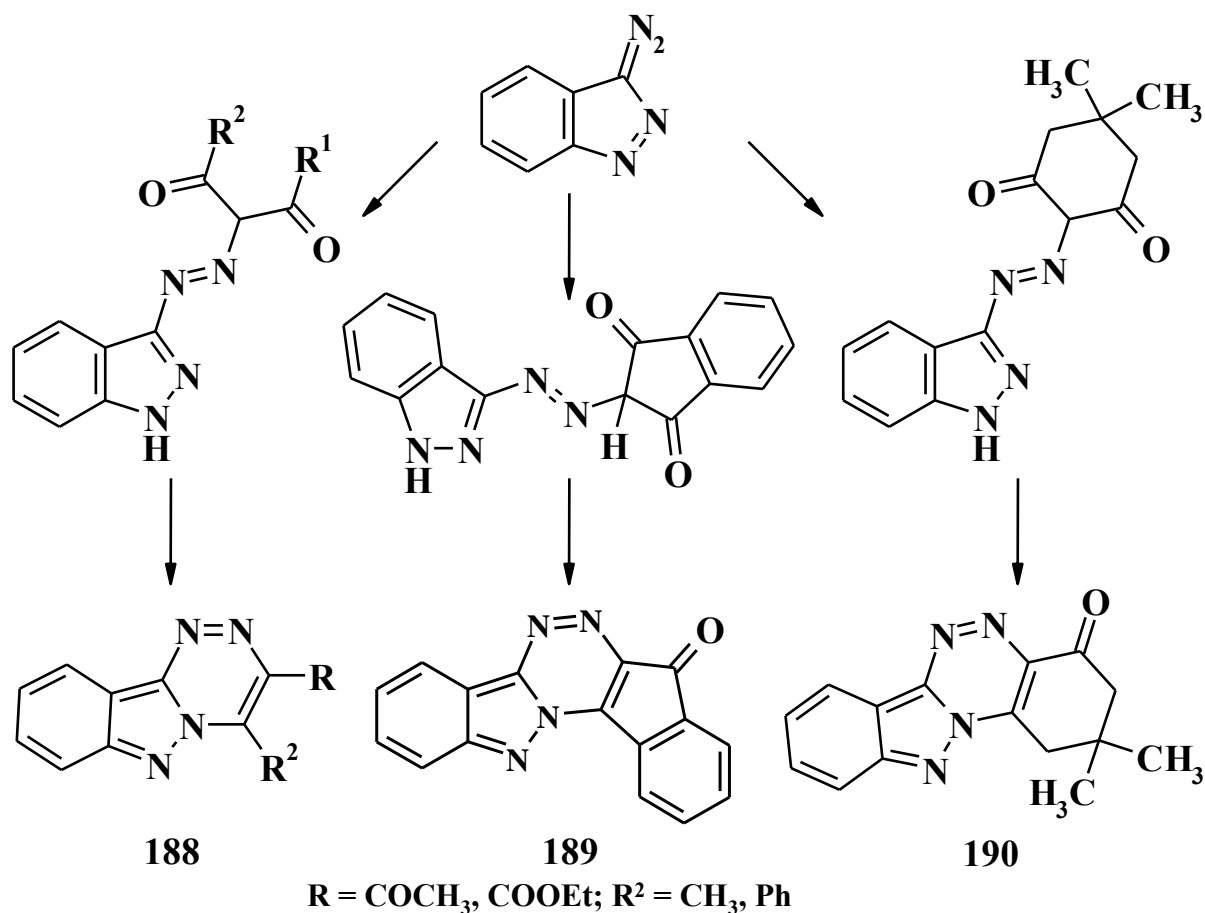


При термоллизе ($R = H$) наблюдается ароматизация циклогексанового цикла, приводящая к образованию продукта **186**.

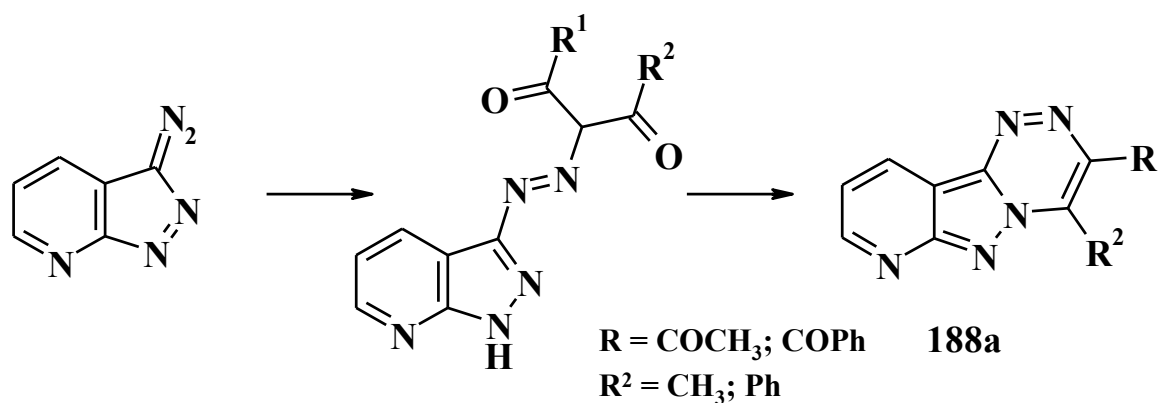
Реакция индандиона идет через промежуточное выделение гидразона, термическая циклизация которого позволяет получить конденсированный гетероцикл **187**:



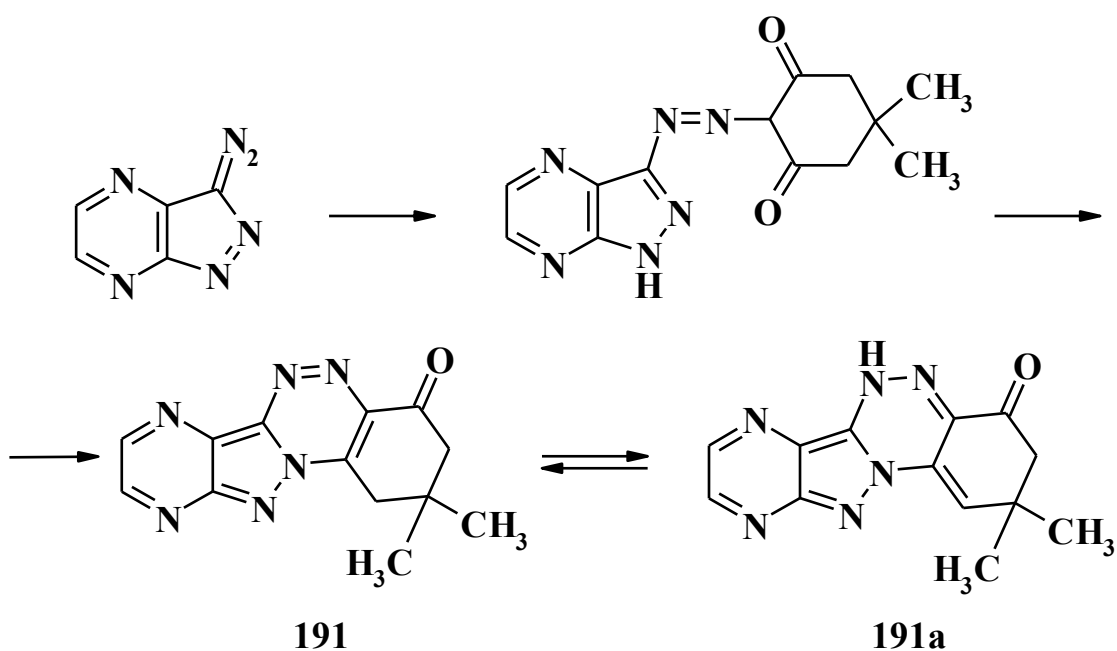
Подобно производным 3-дiazопиразола реакция Яппа-Клингемана с 3-дiazоиндазолом протекает в мягких условиях [81] и приводит к соответствующим азосоединениям (либо гидразонам). Однако их циклизация в ряде случаев возможна лишь при температуре 140–240 °С.



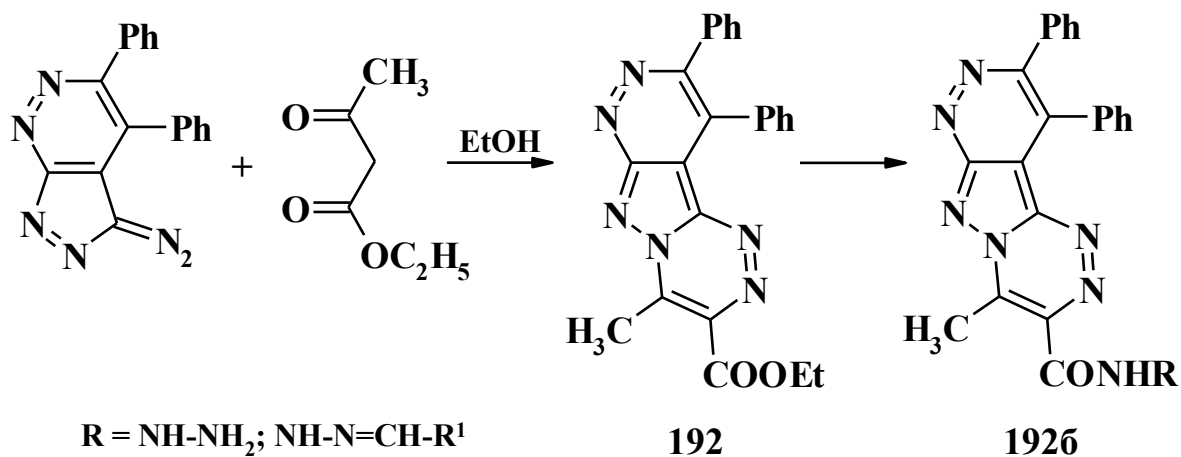
При реакции 3-дiazопиразоло[3,4-*b*]пиридина с ацетил- и бензоилацетоном [83, 82] в спирте получают соответствующие гидразоны, которые при кипячении в спирте или ДМФА дают конденсированные азатриазины **188a**:



Подобно диазоиндазолу протекает реакция между 3-диазопиразоло[3,4-*b*]пиразином и димедоном [200]:



Для соединения **191** наблюдается таутомерия со смещением СН протона циклогексанона к азоту триазинового цикла. Аналогичным образом 3-диазо-4,5-дифенилпиразоло[3,4-*d*]пиридазин реагирует [201] с производными ацетоуксусной кислоты:

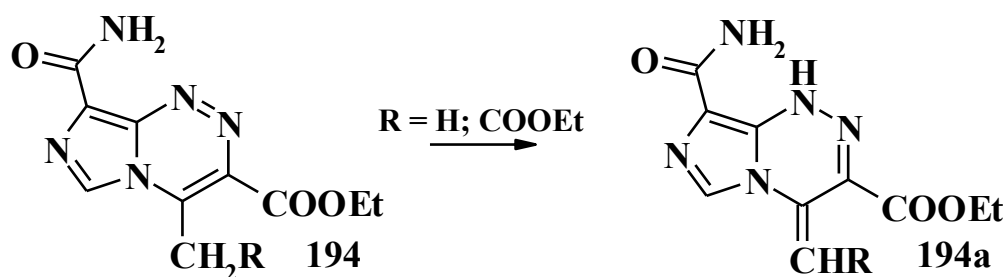


Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound **192a**. The reaction involves the condensation of 2,3,4,5-tetraphenyl-1H-benzotriazole (a benzotriazole core with phenyl groups at positions 2, 3, 4, and 5) and ethyl 3-oxobutanoate (a four-carbon chain with a ketone at C3 and an ethyl ester at C1). The reaction is carried out in ethanol (EtOH) to yield compound **192a**, which is 1-(4,5-diphenyl-1H-benzotriazol-2-yl)-3-oxobutan-2-one. The structure of **192a** shows the benzotriazole core with phenyl groups at positions 2 and 3, and a 1-(3-oxobutyl) group at position 4.

$\text{R}^2 = \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7$
 $\text{R}^3 = \text{COCH}_3; \text{COOC}_2\text{H}_5; \text{COOC}_3\text{H}_7; \text{CH}_3$

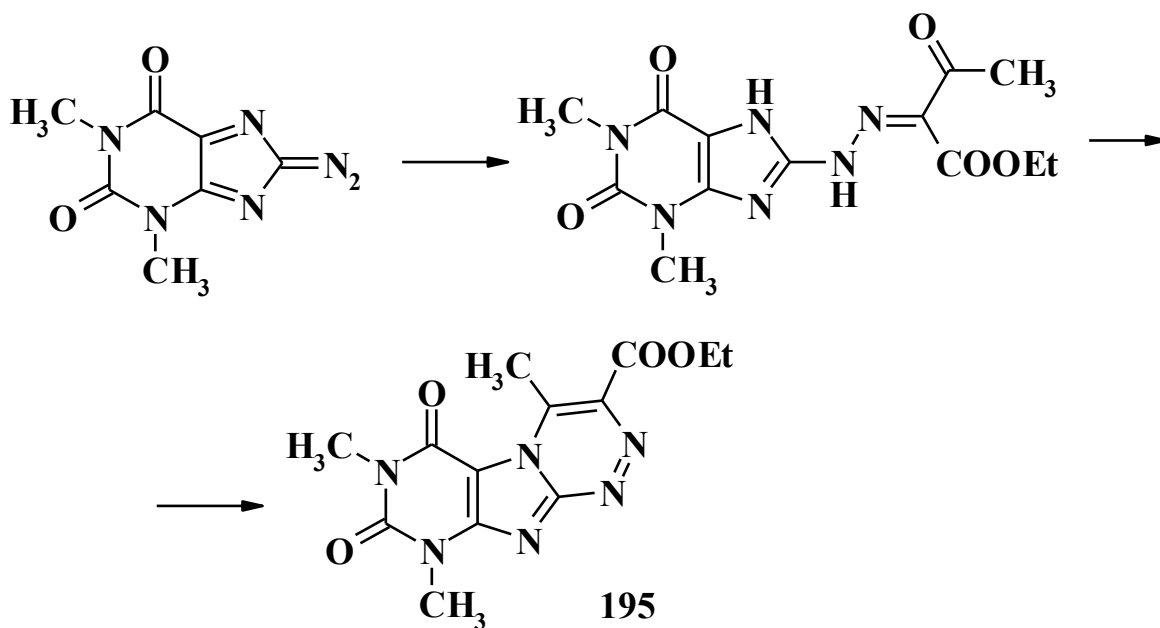
$\text{R} = \text{H}; \text{CONH}_2$
 $\text{R}^2 = \text{CH}_3; \text{CH}_2\text{COOEt}; \text{Ph}; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7$
 $\text{R}^3 = \text{COCH}_3; \text{COPh}; \text{COOC}_2\text{H}_5; \text{COOC}_3\text{H}_7$

77

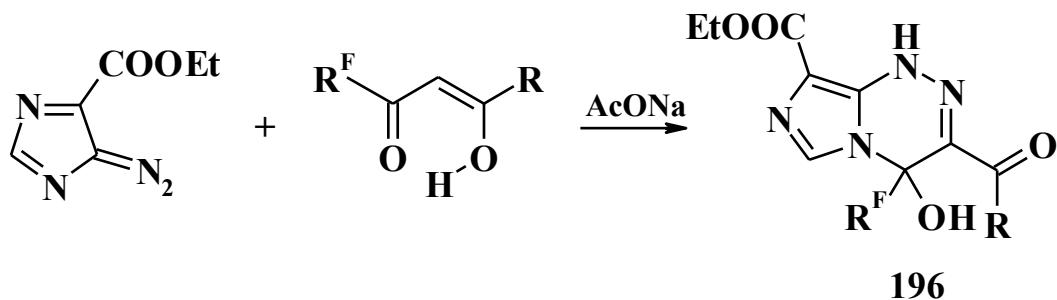


Следует отметить, что при взаимодействии диазоимидазолкарбоксамидов **536** с СН-активными соединениями возможна конкурирующая реакция циклизации в 2-азагипоксантин **55**. Однако авторы показали [203], что соединение **55** не образуется. Следовательно, скорость реакции азосочетания диазоимидазолкарбоксамидов **536** с СН-кислотами больше, чем скорость реакции внутримолекулярной циклизации.

Реакция 8-диазотеофиллина с ацетоуксусным эфиром идет через промежуточное образование гидразона, который при кипячении в спирте превращается в конденсированный триазин **195** [174]:



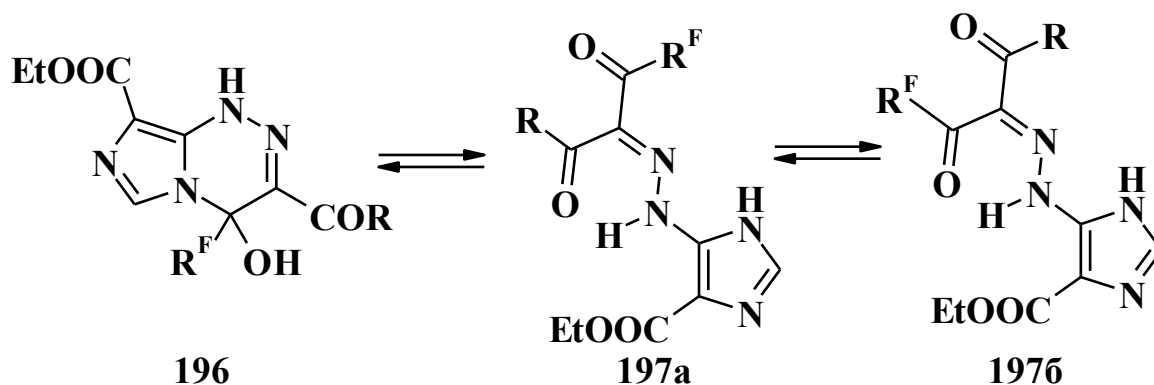
Аналогично реакции диазопиразолов с полифторированными дикетонами диазоимидазолы [207, 208] также образуют конденсированные системы – 4-гидрокси-4-фторалкил-1,4-дигидроимидазо[5,1-с][1,2,4]триазины (**196**).



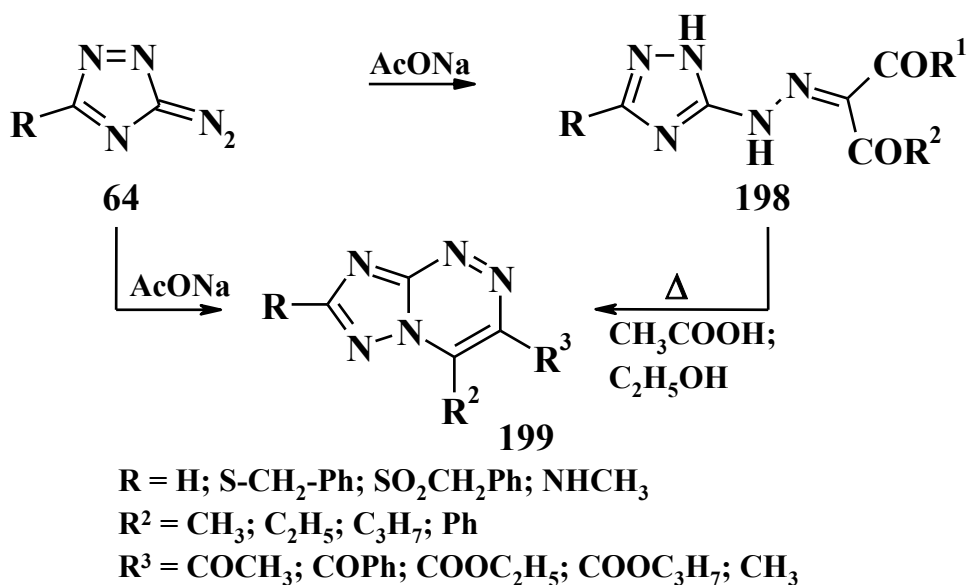
$\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3, \text{H}(\text{CF}_2)_2; \text{C}_3\text{F}_7, \text{R} = \text{CF}_3; \text{CH}_3, t\text{-C}_4\text{H}_9, \text{Ph}, 2\text{-фурил}, 1\text{-нафтил}$

Циклическая структура соединения **196** доказана с помощью РСА.

Однако в растворах по данным спектров ^1H и ^{19}F ЯМР наблюдается кольчато-цепная таутомерия **196** – **197a** – **197b**. Запись спектра непосредственно после растворения показывает наличие только одного соединения **195**, через 24 ч появляются сигналы гидразонов **197**, добавление пиридина увеличивает долю **197b**.

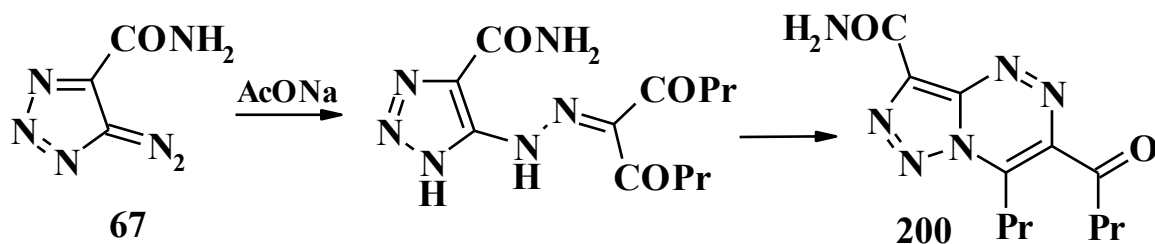


При сочетании производных нитрата или хлорида 1,2,4-триазилиди-азония с дикетонами, эфирами ацетил- и бензоилуксусной кислоты [194, 209, 210] в растворе ацетата натрия при pH 6–7 образуются либо непосредственно триазолотриазины **199**, либо соответствующие гидразоны **198**, которые при нагревании в уксусной кислоте или кипячении в спирте циклизируются в **199**. В связи с высокой скоростью прототропного превращения соли диазония в диазосоединение, по всей вероятности, в реакцию вступает диазосоединение.

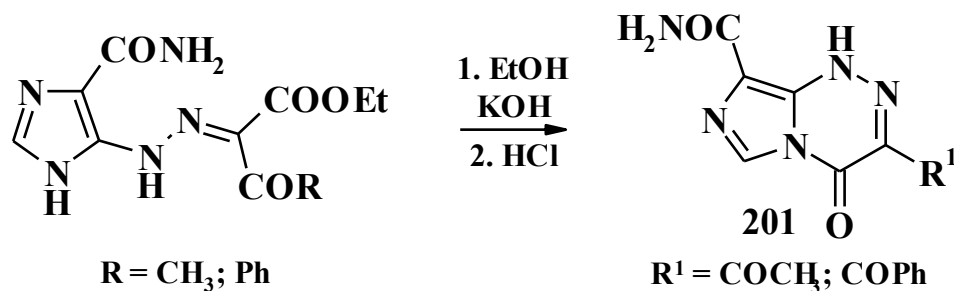


Следует отметить, что циклизации по атому азота N^4 триазольного цикла не наблюдается.

В тех же условиях [194] реакция 5-диазо-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды с дикетоном дает соединение **200**. Авторы не отмечают в реакционной массе присутствия продукта внутримолекулярной циклизации.



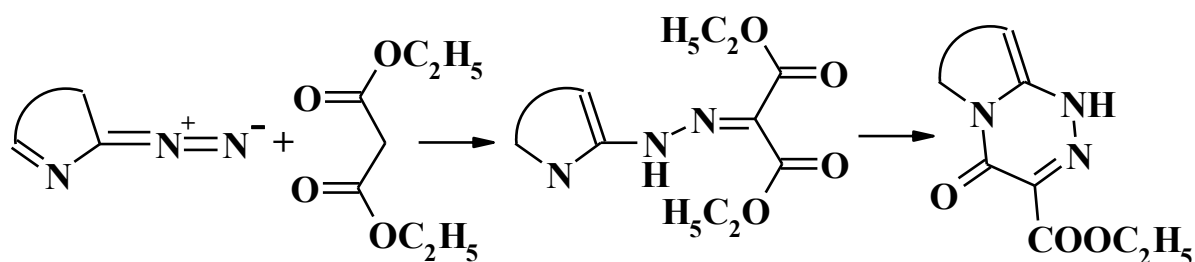
Таким образом, при наличии в молекуле СН-активного соединения карбоксиалкильной, нитрильной и кетогруппы циклизация идет преимущественно по кетогруппе. Для того чтобы направить реакцию по другому направлению необходимо подбирать другие условия проведения процесса. В то же время для поиска новых биологически активных веществ более интересными являются азолотриазиноны и аминокзолотриазины. Так был получен триазинон **192a**. Гидразоны, полученные из диазоимидазолкарбоксамида и этиловых эфиров ацетоуксусной и бензоилуксусной кислот [203], при нагревании в спирте с 1 % KOH циклизуются уже по этоксикарбонильной группе. Образующаяся натриевая соль имидазотриазина при подкислении соляной кислотой дает основание. Тот же результат с получением соединения **201** ($R^1 = \text{COPh}$) был получен при нагревании в спиртовом растворе HCl [199].



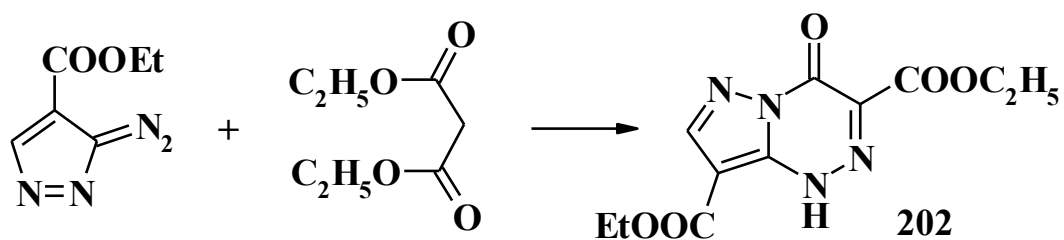
Группа NH триазинового цикла имеет кислый характер, и азолотриазин-4-оны легко дают соли с щелочными металлами.

4.2. Реакции циклизации по карбоксиалкильной или нитрильной группе

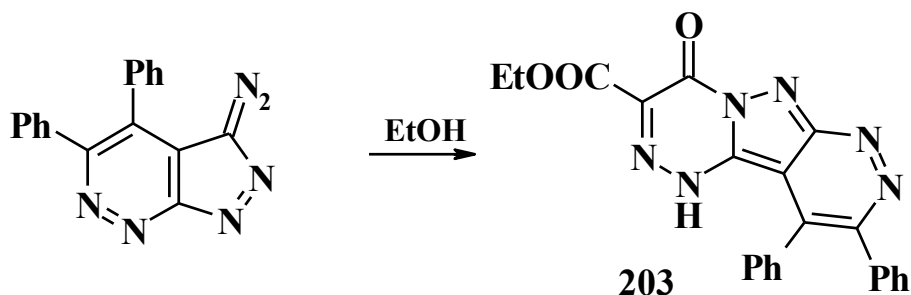
Некоторые из диазоазолов или соли диазония реагируют с малоновым эфиром:



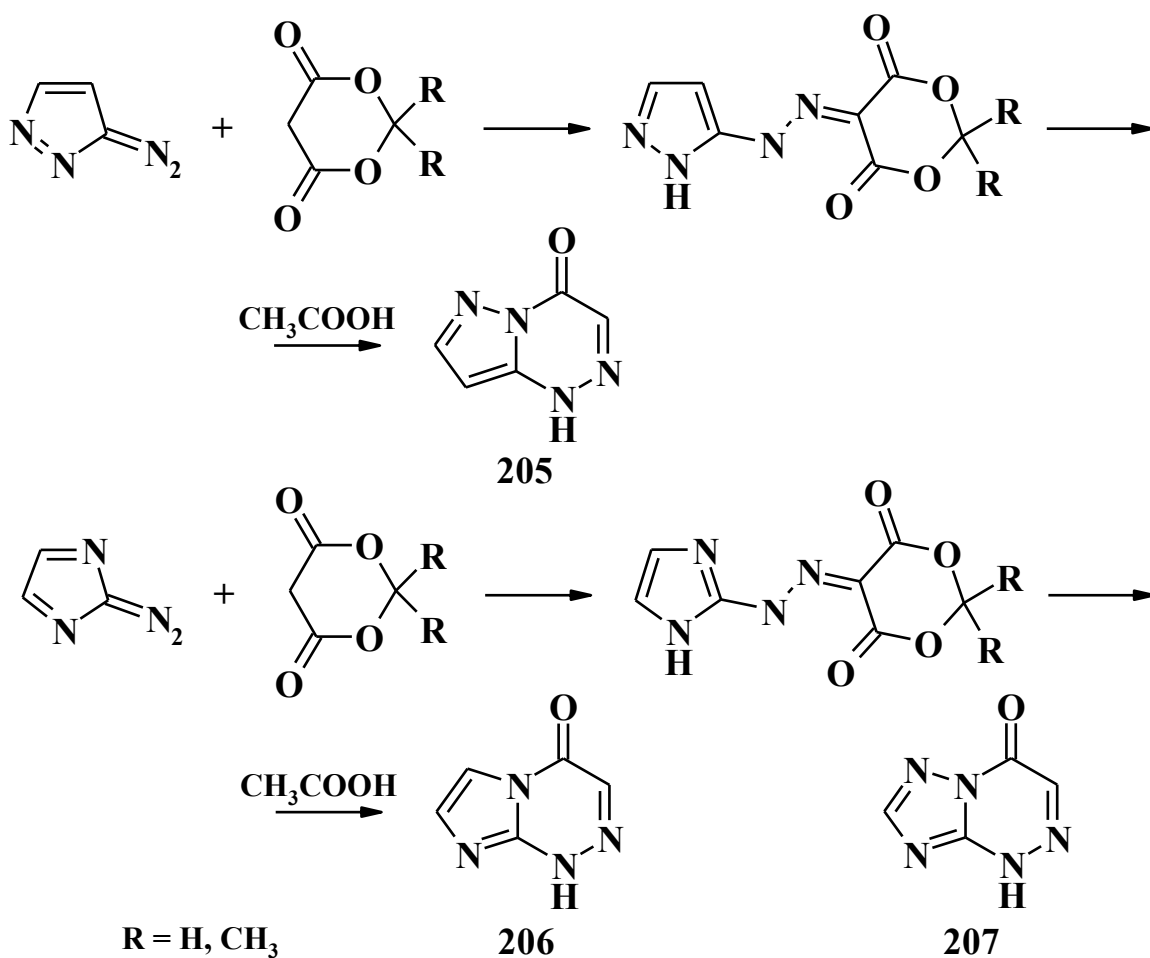
Так, этиловый эфир 5-диазопиразол-4-карбоновой кислоты при сочетании с малоновым эфиром [189, 211] образует 3,6-диэтоксикарбонил-пирозоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4H)-он (**202**):



Аналогично идет реакция с 3-диазо-4,5-дифенилпиразоло[3,4-*d*]пиридазином [212].

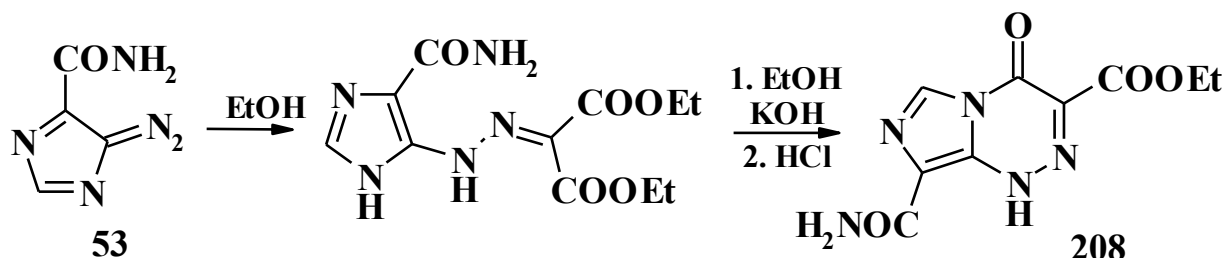


Взаимодействие 3-диазопиразола, 2-диазоимидазола с изопропилиденмалонатом приводит к соответствующим гидразонам, нагревание которых в уксусной кислоте дает пиразоло[5,1-*c*]– (**204**) и имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-оны (**205**) [213]:

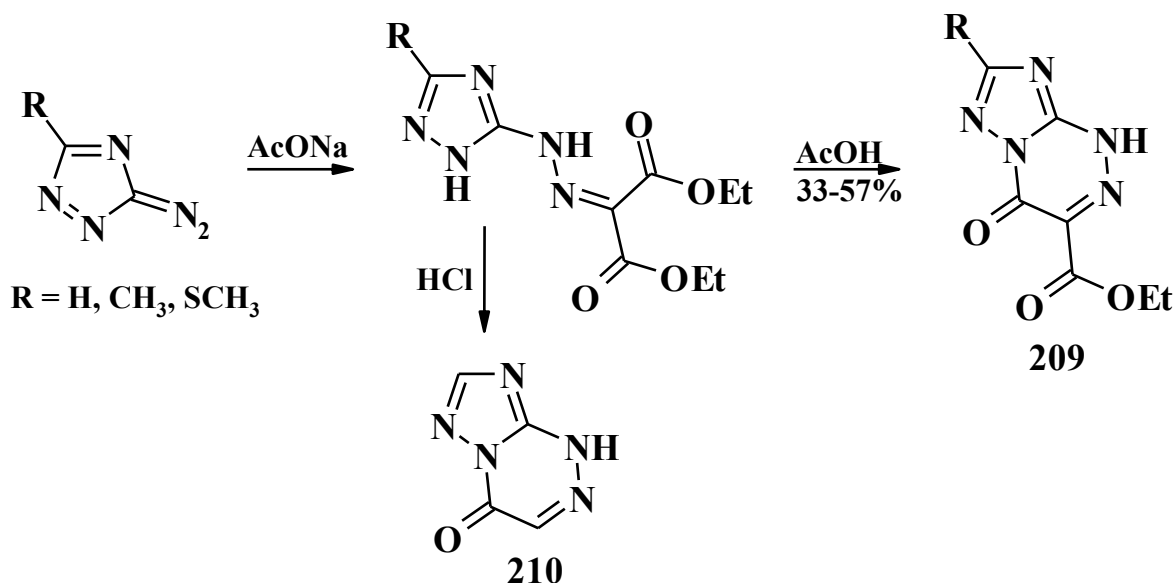


При циклизации наблюдается гидролиз и декарбоксилирование карбоксигруппы. В тех же условиях синтезирован 1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-он (**207**).

При проведении реакции малонового эфира с диазоимидазолкарбоксамидом **536** в спирте и темноте (предотвращение реакции внутримолекулярной циклизации) образуется гидразон, который циклизуется в имидазотриазинон **208** в спиртовом растворе щелочи [203]:



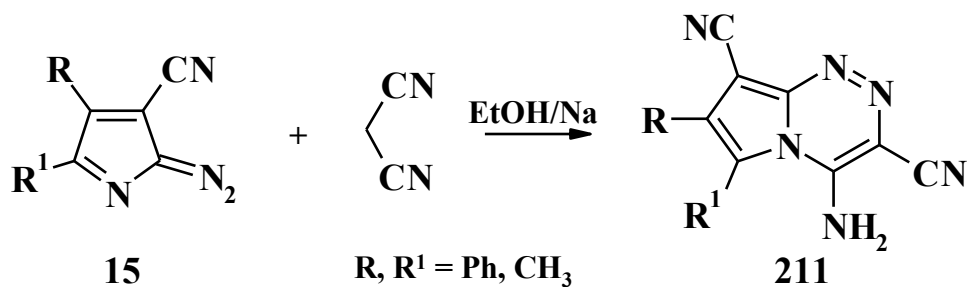
Аналогично, 3-диазо-1,2,4-триазолы [208] гладко реагируют с диэтилмалонатом, давая гидразоны, которые в уксусной кислоте превращаются в производные 3-этоксикарбонилтриазолотриазин-4-оны **209**:



В соляной кислоте происходит гидролиз эфирной группы в соединении **209** ($\text{R} = \text{H}$) с последующим декарбоксилированием, при этом образуется соединение **210**.

Малоновый эфир является симметричной молекулой, также как малондинитрил (МДН). При взаимодействии диазозолов с ним не возникает проблем установления строения гидразонов и продуктов циклизации. Высокая реакционная способность нитрильной группы в азолотриазиновом цикле позволяет функционализировать продукт циклизации.

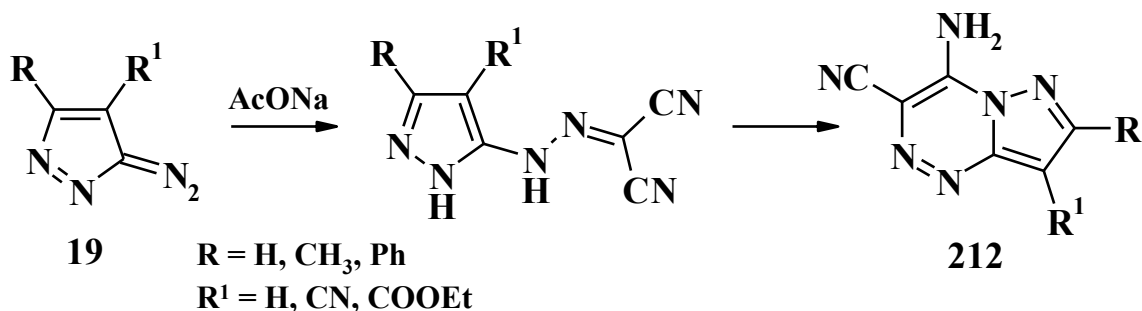
Реакция диазопиррола с малондинитрилом [190] приводит к получению гидразона и далее, без его непосредственного выделения из реакционной массы, к циклизации:



Следует отметить, что для проведения азосочетания авторы использовали активацию СН-кислоты – перевели ее в натриевую соль в абсолютном спирте с металлическим натрием. Можно предполагать, что соединение **15** недостаточно реакционноспособно.

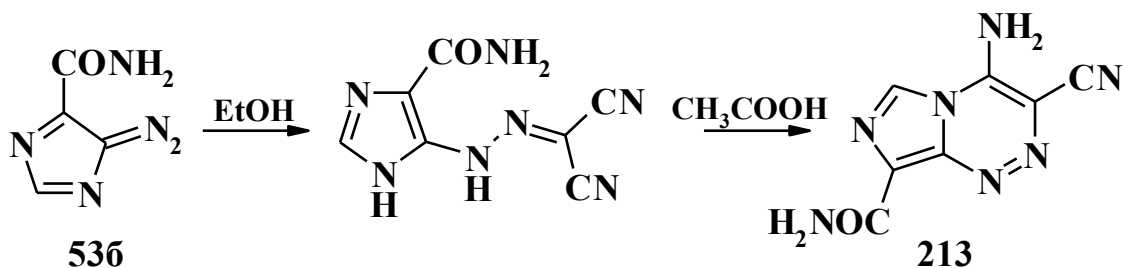
В обычных условиях – сочетание в водном растворе ацетата натрия – идет взаимодействие малондинитрила с 3-дiazопиразолами.

Незамещенный 3-дiazопиразол при взаимодействии с малондинитрилом [194] дает гидразон, который без дополнительной идентификации при перекристаллизации в смеси ДМФА/метанол или в уксусной кислоте превращался в 3-циано-4-аминопиразоло[2,3-с]1,2,4-триазин. Аналогично был синтезирован и ряд замещенных соединений **212**, циклизация, как правило, осуществлялась в уксусной кислоте [70, 190, 211, 214–216]:



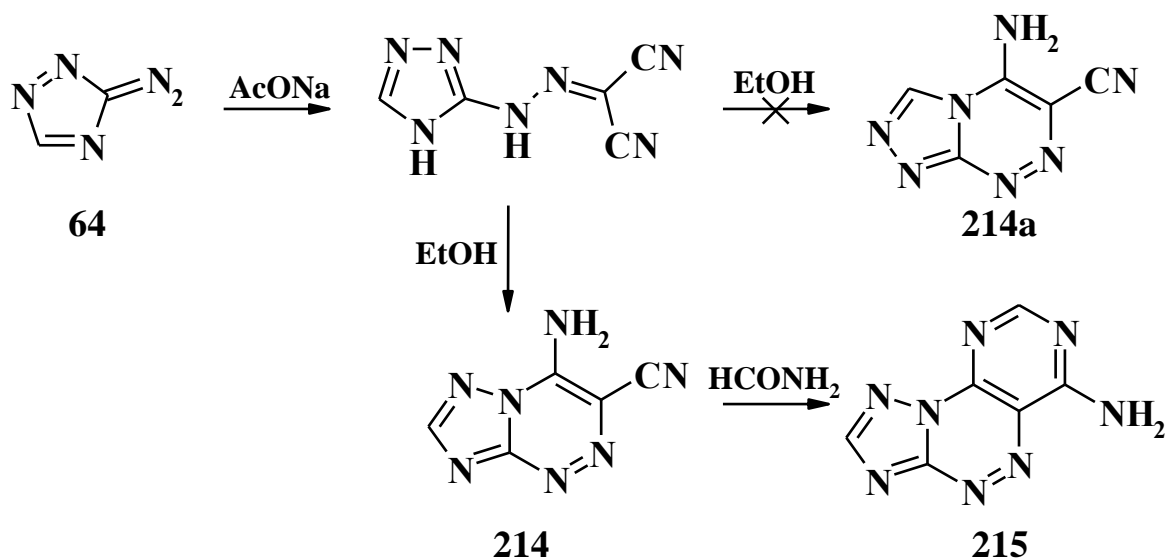
Наличие в *o*-положении amino- и нитрильной группы позволяет синтезировать новые оригинальные гетероциклические производные [70, 214], в частности пиразоло[1',5':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*][1,5]бензодиазепины.

Также, как и с кето-СН-активными соединениями, 5-дiazоимидазол-4-карбоксамид **536** реагирует [203] в темноте с МДН, давая гидразон, который в уксусной кислоте циклизуется в 4-амино-3-циано-7-карбоксамидоимидазо[5,1-с]триазин **213**:



И в данном случае внутримолекулярной циклизации соединения **536** удастся избежать.

Взаимодействие 3-диазо-1,2,4-триазола с малондинитрилом приводит к получению гидразона, который превращается в 4-амино-3-цианотриазоло-триазин **214** [211].



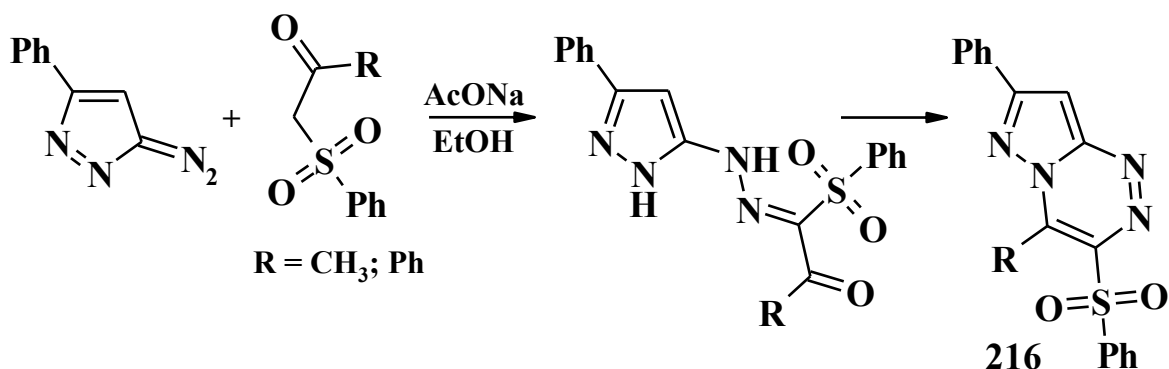
Из двух возможных изомеров **214** и **214a** образуется лишь один – **214**. Его структура была доказана с помощью кипячения в формамиде с получением 6-аминопиримидо[4,5-с][1,2,4]триазоло[1,2,4]триазина **215**.

Таким образом, реакция диазоазолов с малондинитрилом дает гидразоны, циклизация которых приводит к образованию производных соответствующих аминоазоло-1,2,4-триазинов [194, 203, 211, 214, 217–219]. При циклизации несимметричных производных гидразонов СН-активных соединений, полученных из 2-диазоимидазола, 3-диазо-1,2,4-триазола и диазотетразола возникает необходимость доказывать структуру конечного продукта.

В приведенных далее примерах в качестве СН-активных соединений рассмотрены молекулы, имеющие две функциональные группы, однако способностью к циклизации в азолотриазины в полученных гидразонах обладает только одна из них. В случае получения гидразонов на основе бифункциональных СН-активных производных в большинстве случаев можно проследить закономерности того, какая из групп будет участвовать в реакции циклизации в зависимости от выбранных условий реакции. В случае эфиров циануксусной кислоты, 2-замещенных эфиров циануксусной или ацетоуксусной кислоты картина процесса существенно усложняется. Поэтому вначале будут рассмотрены более простые процессы.

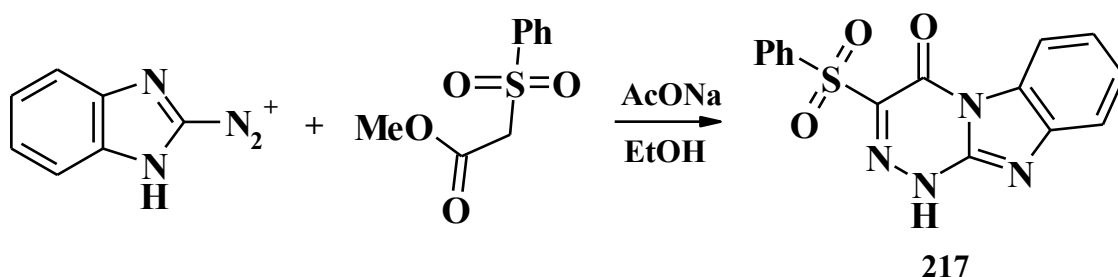
При наличии в СН-активном соединении только одной из группировок, способной после получения гидразона, к циклизации, а именно – кето-, карбоксиалкильной или нитрильной ход реакции предопределен структурой реагента.

Так, взаимодействие 4-фенил-3-диазопиразола [192] с фенилсульфо-ацетатом или -бензоатом дает соответствующие гидразоны, которые уже в реакционной массе претерпевают циклизацию с образованием пиразолотриазинонов **216**.

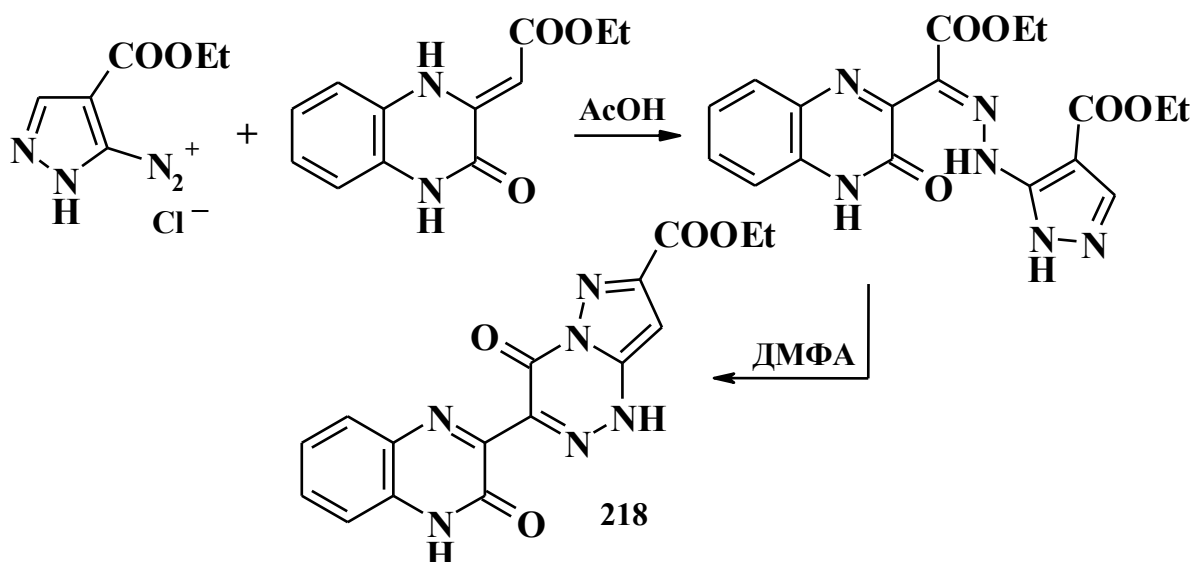


Соединение **216** также было синтезировано из 2-хлорацетоуксусного эфира.

Аналогичным образом, без выделения гидразона, осуществлено взаимодействие соли 2-бензимидазолилдiazония с фенилсульфонилацетатом с образованием соединения **217** [189]:

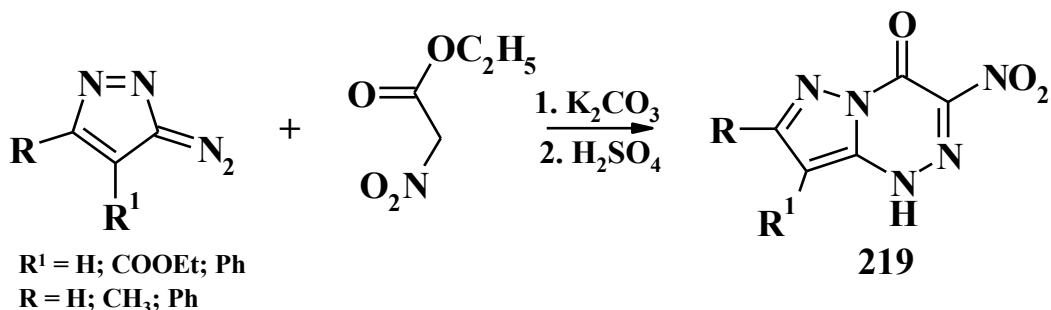


Циклизация по этоксикарбонильной группе была проведена с этиловым эфиром 3-дiazопиразол-4-карбоновой кислоты [220] и 2-этоксикарбонилметил-(1,3,4*H*)-хиноксалин-3-оном:

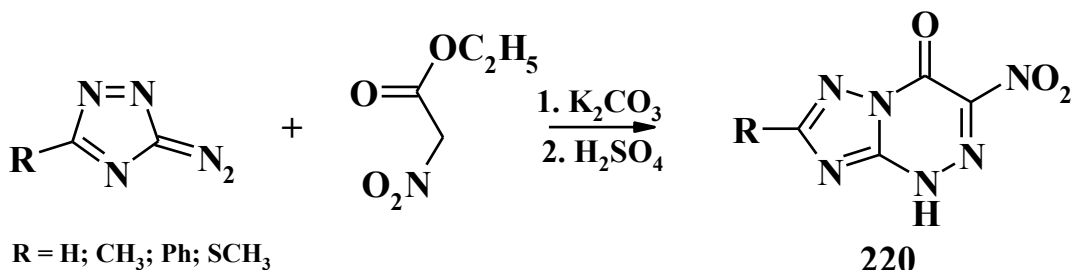


С помощью триэтилортоформата карбонильную группу в триазиновом цикле удалось превратить в EtO-группу. На основе полученного соединения были синтезированы аминопроизводные, а затем другие конденсированные циклы.

В реакции 2-нитроэтилацетата с диазоазолами в спирте в присутствии карбоната калия уже при температуре 0 °С не выделяется соответствующий гидразон, конечным продуктом является азолотриазинон. Так, при взаимодействии производных 3-диазопиразола [189, 221] с нитроацетатом были синтезированы соединения **219**.

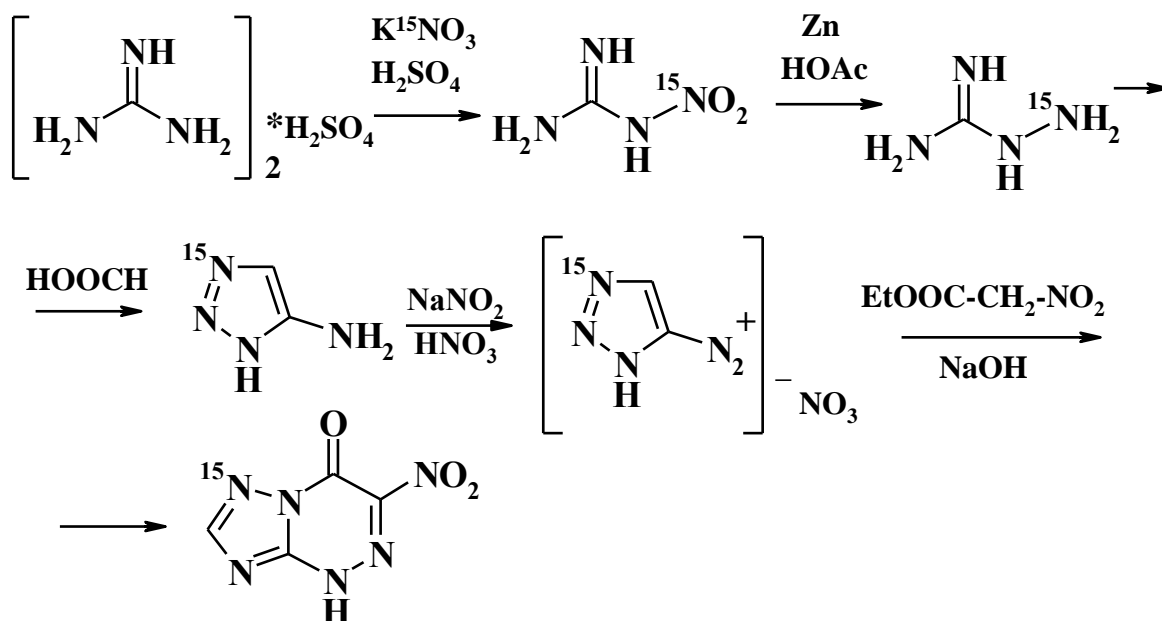


Аналогично реагируют и производные 3-диазо-1,2,4-триазола [189, 222–224]:



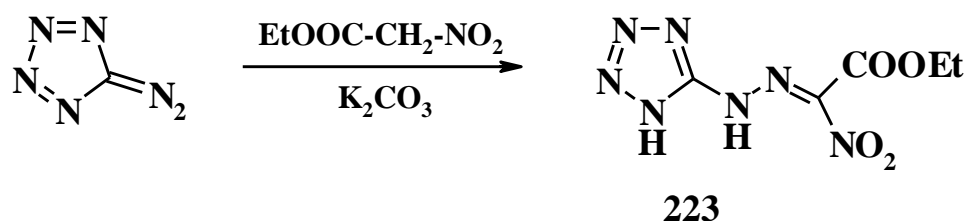
Соединение **220** (R = SCH₃) обладает высокой противовирусной активностью и в виде натровой соли под названием «Триазавирин» разрешено для клинического применения в РФ.

Для проведения фармакологических исследований был осуществлен синтез меченого ¹⁵N соединения **220** [225]:



Более подробные данные о биологическом действии препарата приведены в разделе 8.

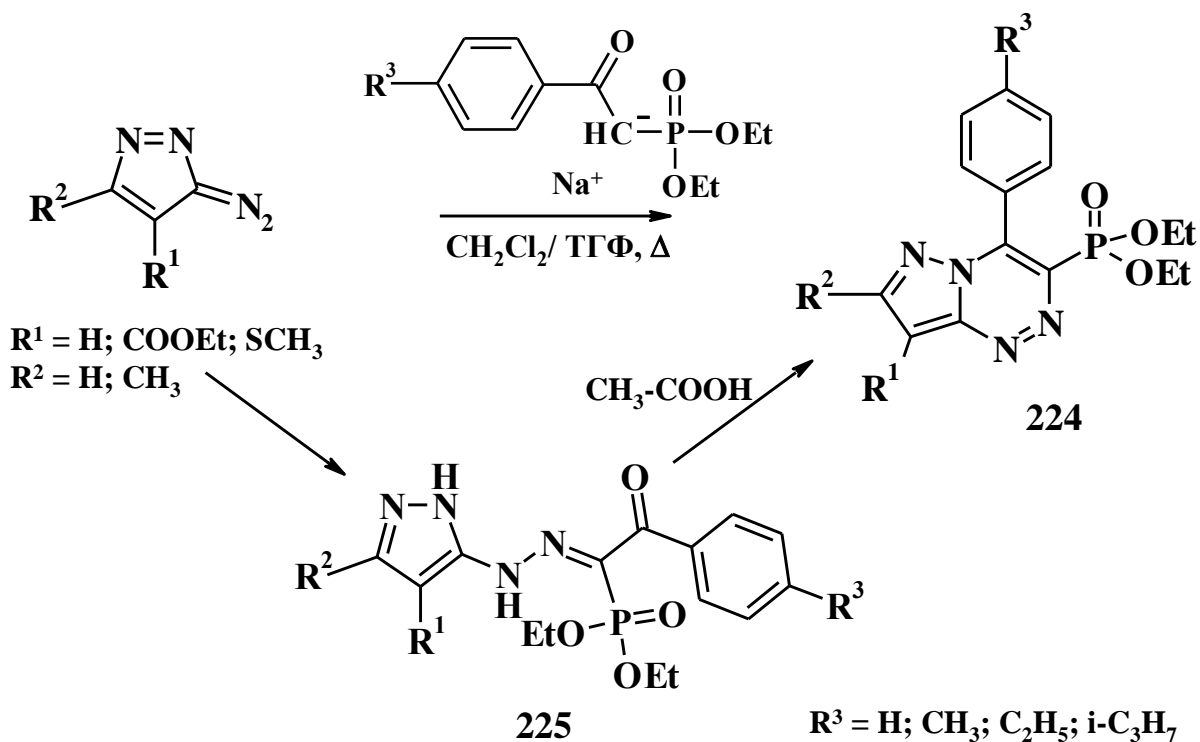
Следует отметить, что при сочетании диазотетразола с этилнитроацетатом реакция останавливается на стадии образования гидрозна [223]:



Циклический продукт синтезирован в других условиях, его синтез будет рассмотрен несколько позднее.

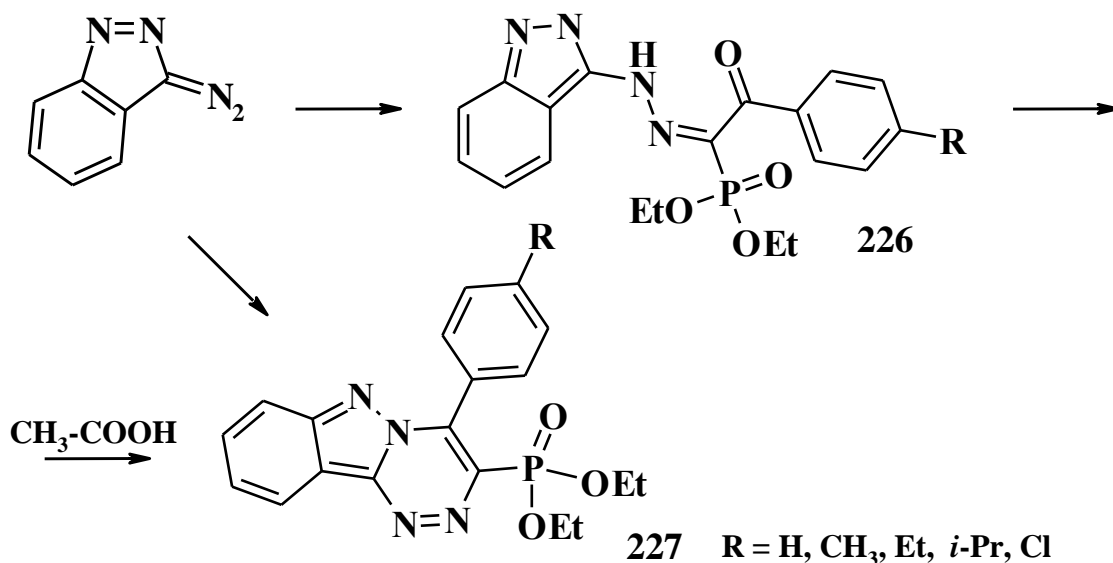
При взаимодействии диазоазолов [74] с СН-активными соединениями, имеющими с одной стороны диэтилфосфонатную группу, а с другой кето-, этоксикарбонильную или нитрильную группировки, образуются циклические соединения, во многих примерах без промежуточного выделения гидрозна. Во всех описанных случаях диэтилфосфонатная группировка в циклизацию не вступает. Следует отметить, что реакция азосочетания происходит в апротонной среде в смеси хлористый метилен – тетрагидрофуран, то есть в реакцию вступают диазоазолы, а не соли диазония.

Так диэтилфосфонаты ацетофенона реагируют с 3-диазопиразолами [74], при кипячении образуются с низким выходом пиразолотриазины **224**, в более мягких условиях был выделен гидразон **225**.

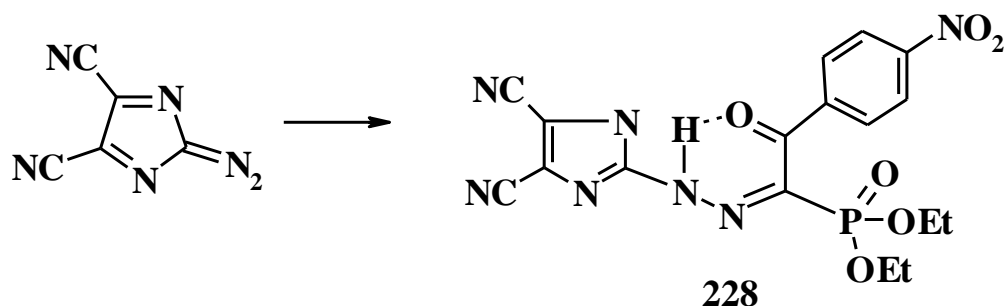


Циклизация гидрозна **225** происходит при кипячении в уксусной кислоте, при этом выход конечного продукта существенно выше.

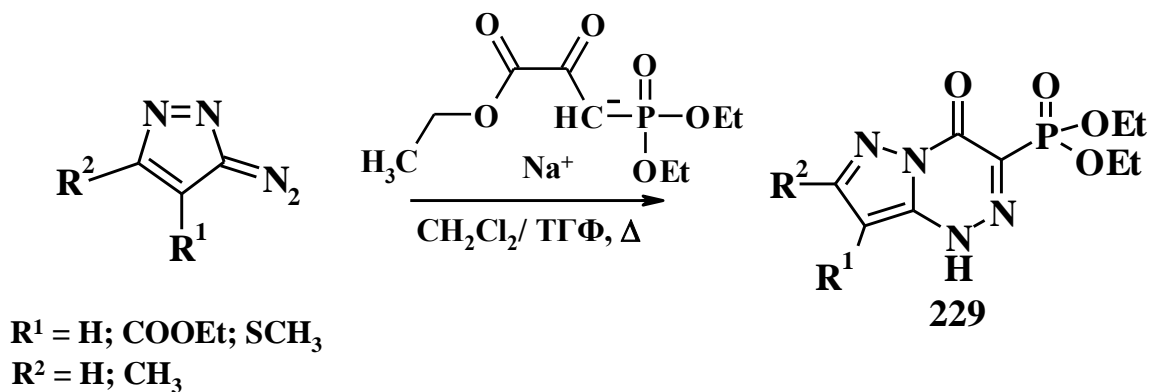
Аналогично идет реакция с 3-диазоиндазолом с получением гидразона **226** или триазина **227**:

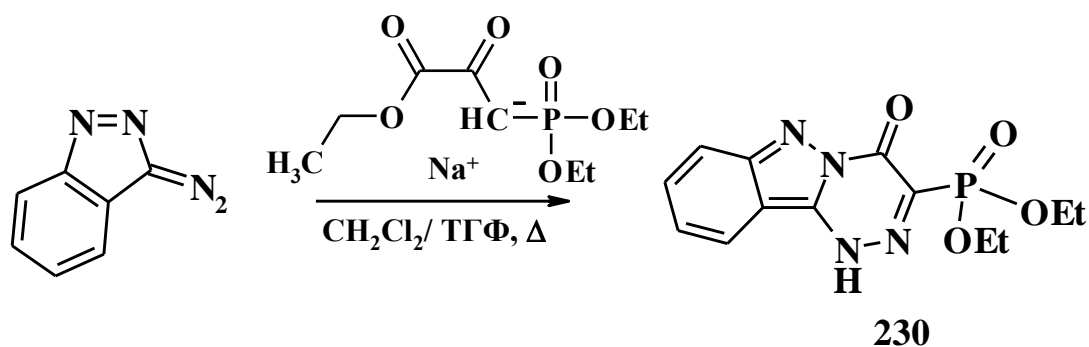


Однако при взаимодействии с 2-диазо-4,5-дицианоимидазолом реакция останавливается на стадии получения гидразона **228**. Синтезировать циклический продукт авторам не удалось.

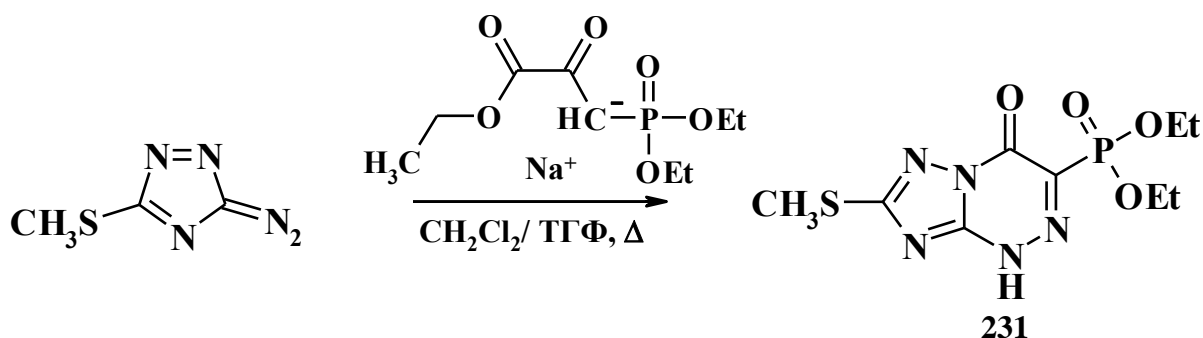


В отличие от циклизации по кетогруппе, в одну стадию с неплохим выходом происходит образование триазинов при наличии в СН-активном соединении этоксикарбонильной или нитрильной группировок.

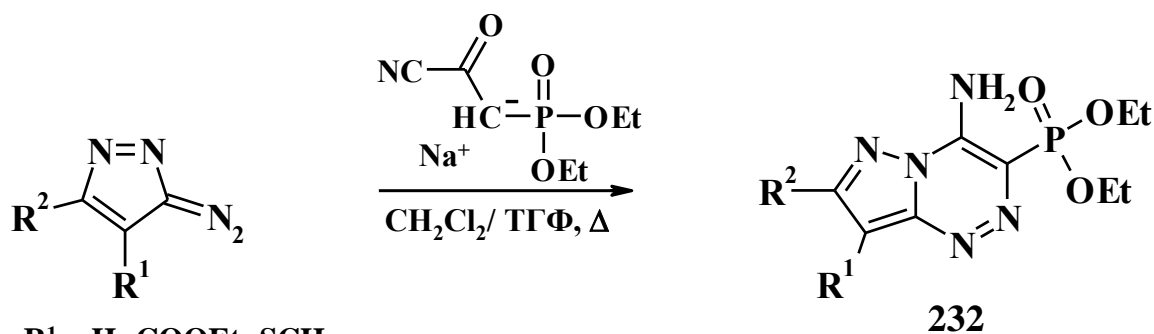




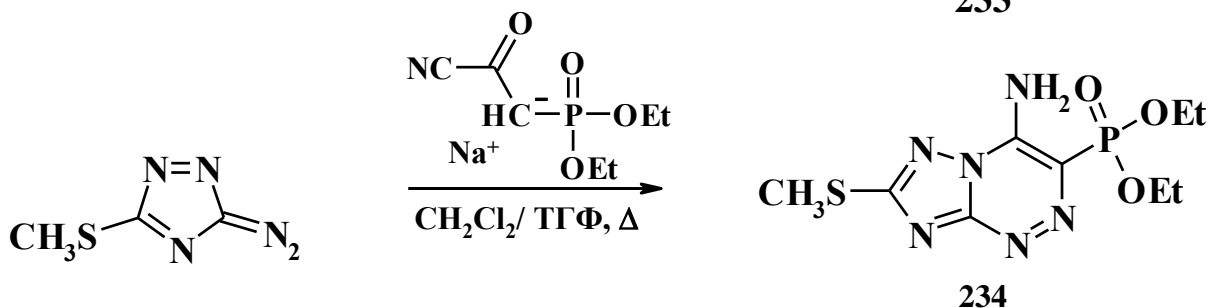
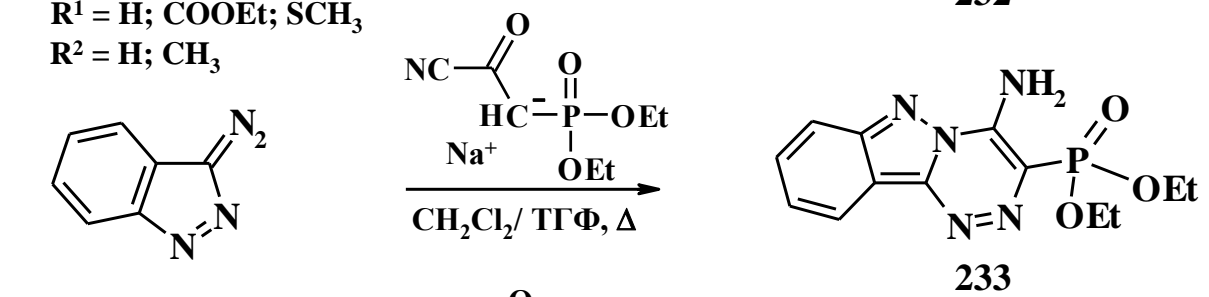
Реакция 5-метилтио-3-диазо-1,2,4-триазина с диэтилфосфонатов этил-ацетата в тех же условиях приводит к циклическому продукту **231**, но с низким выходом.



Реакция также была успешно проведена с производными ацетонитрила [74]:

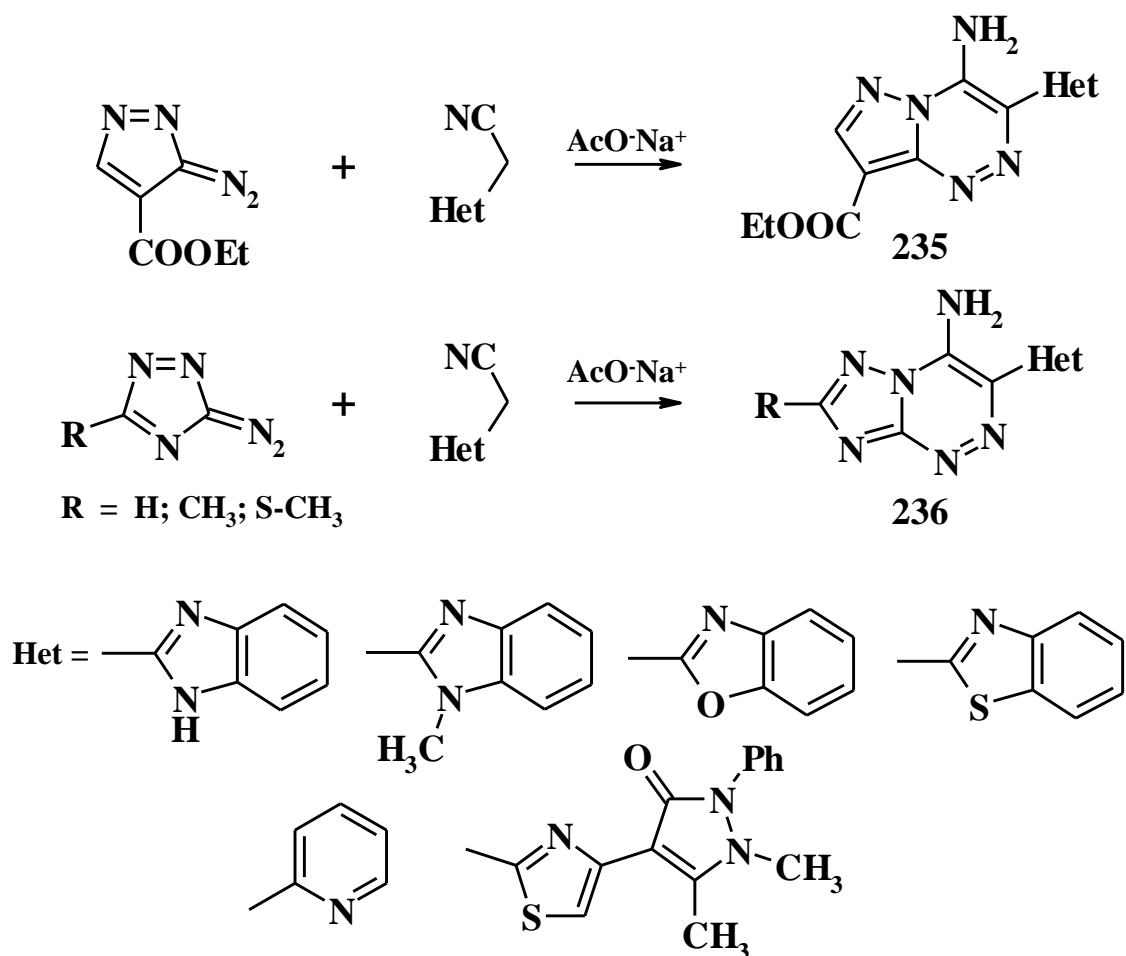


$R^1 = \text{H}; \text{COOEt}; \text{SCH}_3$
 $R^2 = \text{H}; \text{CH}_3$

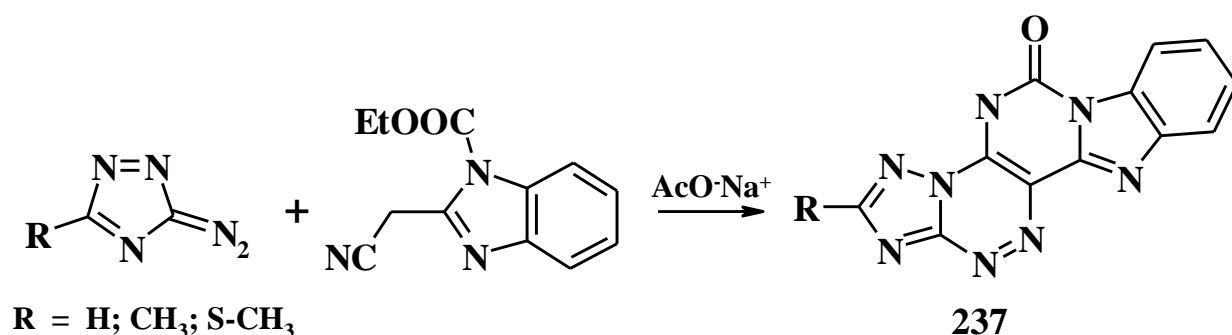


Кроме диэтилфосфонатов в данных реакциях использовали и диизопропилфосфонаты.

Легко вступают в реакцию Яппа-Клингемана и последующую циклизацию 2-гетарилацетонитрилы **235** и **236** [189, 193]:



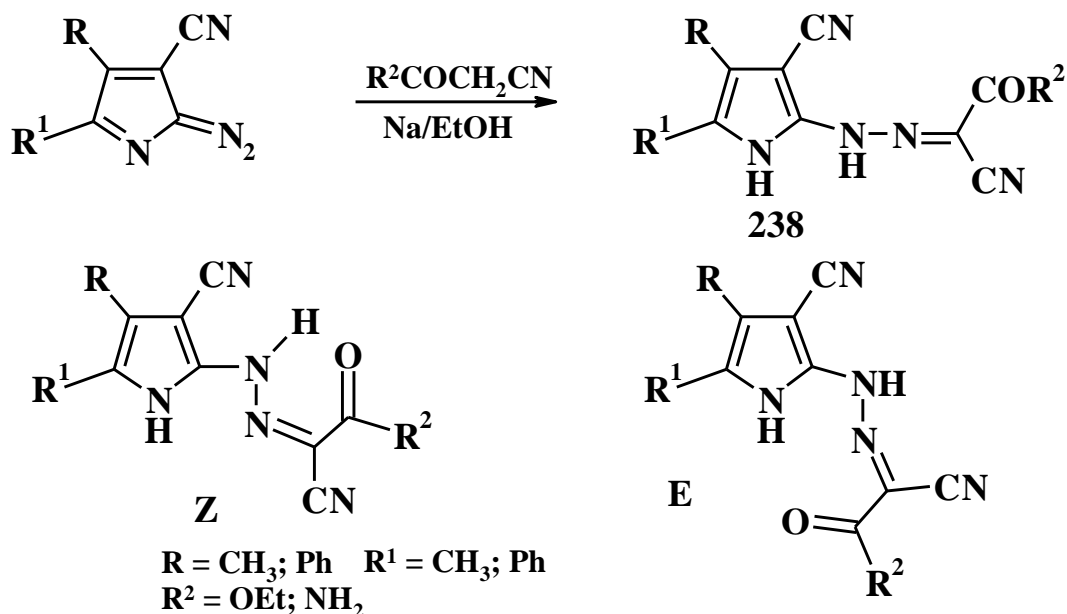
При наличии в молекуле СН-активного соединения еще одной группировки, способной к циклизации, происходит образование более сложного конденсированного гетероцикла **237** [193]:



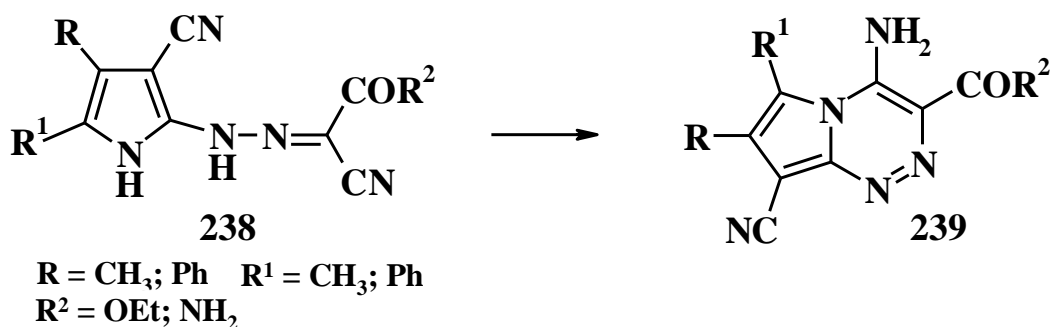
Как уже отмечалось, диазоазолы легко вступают в реакцию Яппа-Клингемана с циануксусным эфиром. При этом образуются гидразоны либо непосредственно производные азоло-1,2,4-триазина. Однако в молекуле гидразонов циануксусного эфира имеются уже два центра, способные к цикли-

зации – карбоксиэтильная и нитрильная группировки. В зависимости от условий проведения реакции может реагировать только одна из них.

В этилате натрия производные 2-дiazопиррола с циануксусным эфиром (ЦУЭ) дают с хорошим выходом гидразоны **238** [190].

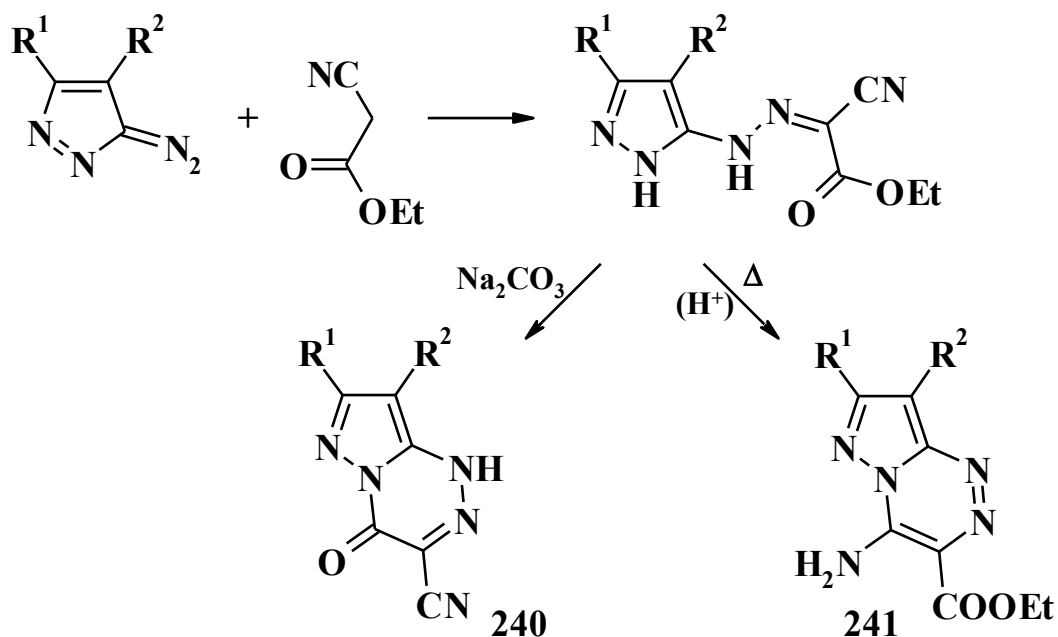


Обычно реакция сочетания гладко проходит в ацетатном буфере или в присутствии карбонатов щелочных металлов. Авторы использовали более сильную активацию СН-кислоты – получение ее натриевой соли. Вероятно, реакционная способность 2-дiazопирролов невелика. Гидразоны **238** находятся в двух формах – E и Z. Содержание формы E от 30 до 45 %, а Z от 55 до 70 %.



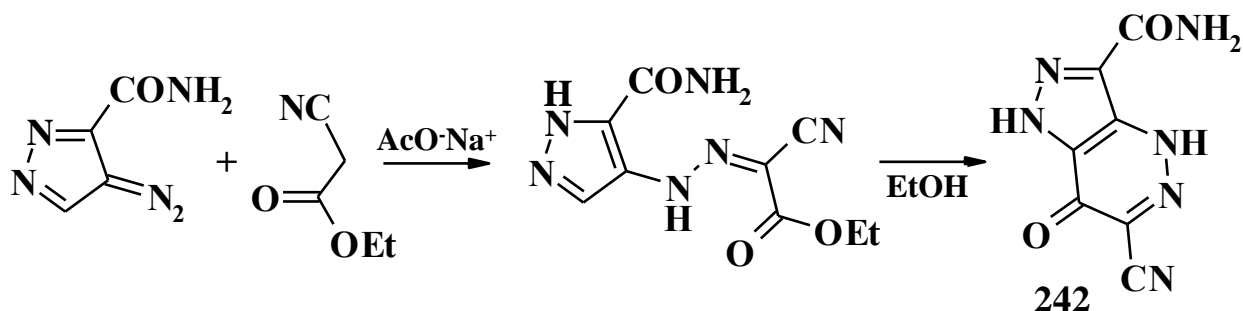
При растворении гидразонов **238** в конц. серной кислоте наблюдается циклизация только по нитрильной группе с образованием аминов **239**. Полученные соединения обладают определенной противоопухолевой активностью.

В обычных условиях – водный раствор ацетата натрия – ЦУЭ с 3-дiazопиразолами [68, 69, 191, 194, 226] образуются гидразоны, которые в кислой среде или термически циклизируются по нитрильной группе с получением 4-аминопиразолотриазина (**241**), а в основных средах по карбоксиэтильной функции с получением пиразолотриазинона **240**. Соединение **241** ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$) обладает умеренной активностью против *P. aeruginosa* [194].

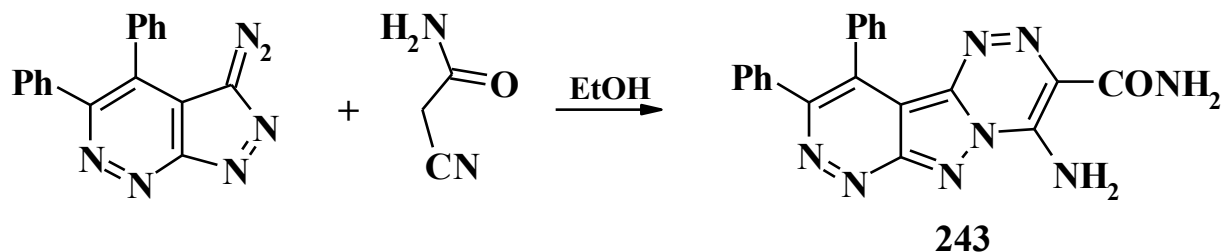


$R^1, R^2 = \text{H}; R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}; R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CONH}_2; R^1 = \text{SCH}_3, R^2 = \text{COOEt}$

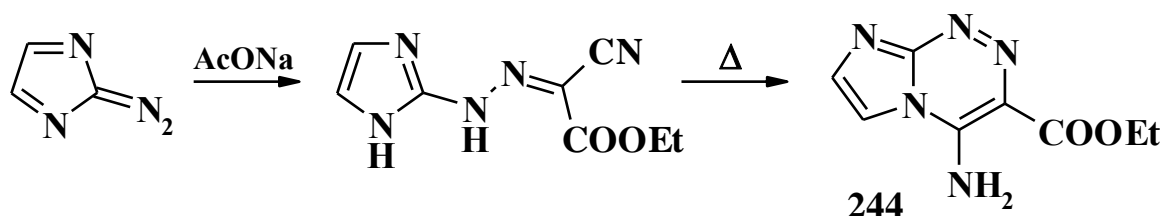
Следует отметить, что гидразон, полученный из 4-диазопиразол-3-карбоксамида и ЦУЭ, способен к циклизации по атому углерода C_5 [203] с получением 3-карбамоил-6-цианопиразоло[4,3-*c*]пиридазин-7(4H)-она **242**.



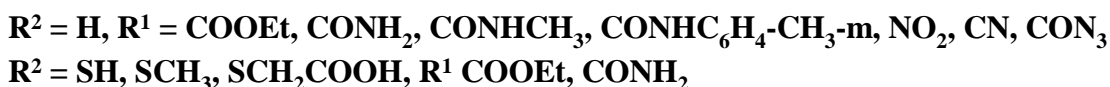
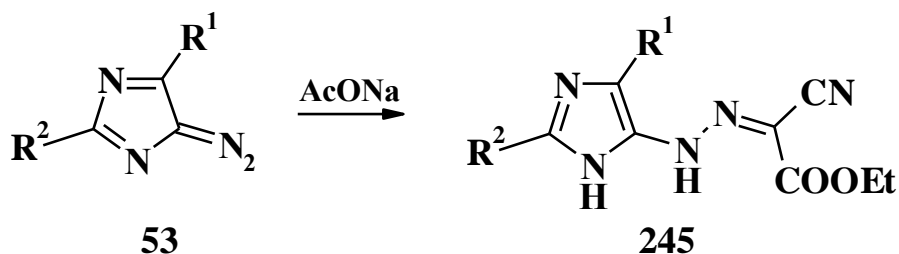
В случае амида циануксусной кислоты направление циклизации гидразона предопределено структурой СН-активного соединения. Удаление аммиака затруднено и реакция образования конденсированного 1,2,4-триазина идет по нитрильной группировке [212] с получением соединения **243**:



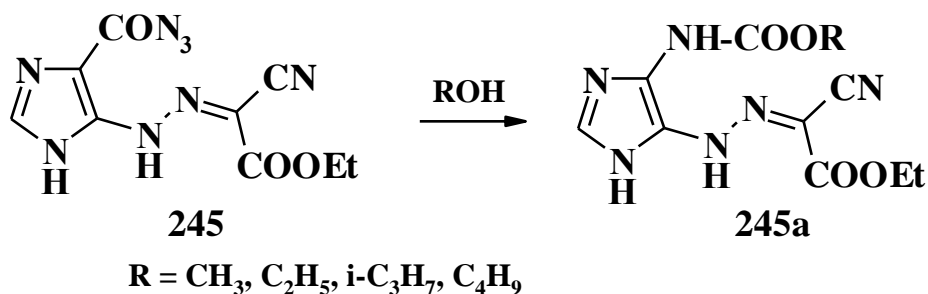
Производные 2-диазоимидазола реагируют с ЦУЭ [194] с образованием гидразона, который при нагревании дает 4-аминоимидазотриазин **244**:



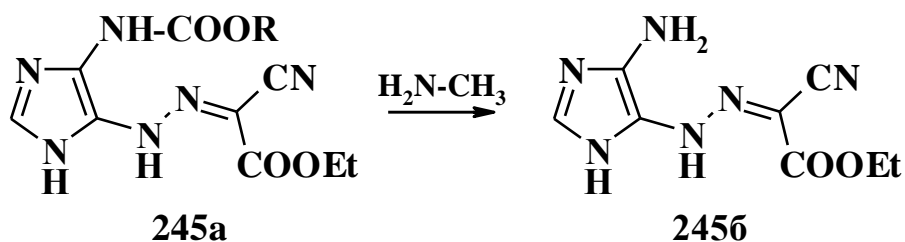
При взаимодействии 5-дiazоимидазол-4-карбоксамиды с ЦУЭ получен соответствующий гидразон **245** [199], однако при кислотном катализе циклического продукта авторам получить не удалось. Циклизацию удалось провести в смеси уксусная кислота/этанол 10:1 с получением этилового эфира 8-карбамоил-4-аминоимидазо[5,1-с][1,2,4]триазин-3-карбоновой кислоты **246** [203]. Большой ряд гидразонов **245** синтезирован из ЦУЭ и производных 5-дiazоимидазол-4-карбоновой кислоты и 4-нитро-5-дiazоимидазола и изучены их свойства [98, 204–206].



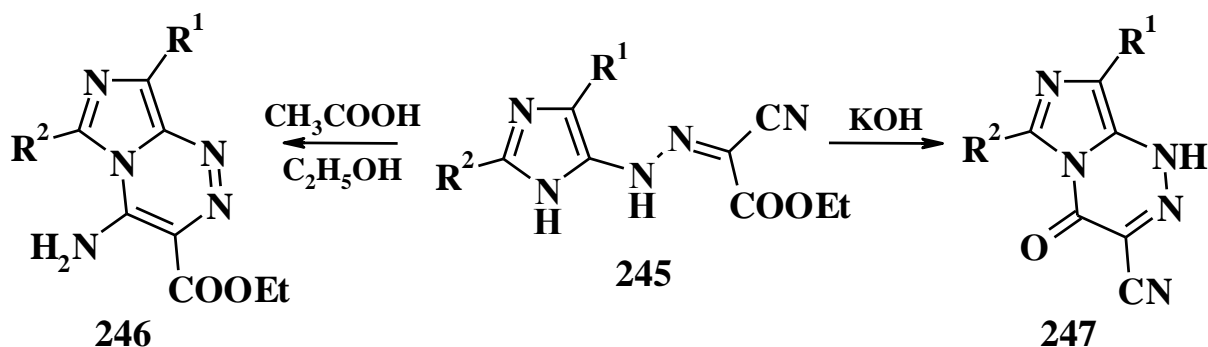
При получении серосодержащих гидразонов вместо ацетата натрия для повышения выхода использовался карбонат натрия. Из гидразона **245** ($R^1 = \text{CON}_3$) при кипячении в спиртах наблюдалось образование уретанов **245a**:



При попытке превращения уретановой группы в уреидную с помощью взаимодействия с метиламином был выделен амин **2456**, циклизации по аминогруппе с получением триазепинов не наблюдалось.



При циклизации гидразонов **245** в смеси уксусная кислота/этанол 1:1 или при кипячении в бутаноле были выделены производные 4-аминоимидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазина **246**, а в 1 % растворе КОН соответствующие имидазотриазин-4-оны **247**.

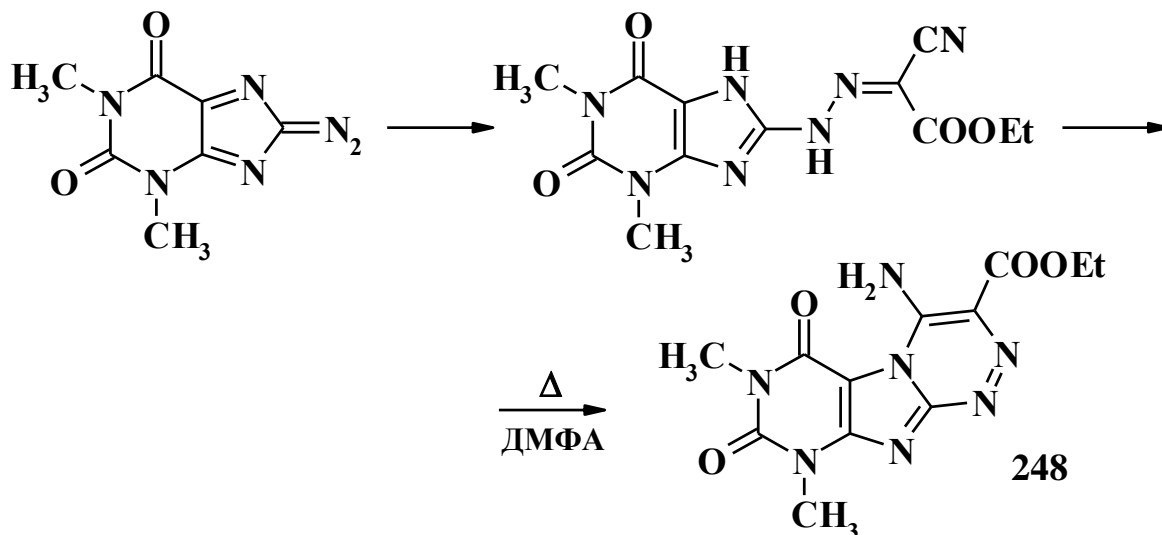


$R^2 = \text{H}, R^1 = \text{COOEt}, \text{CONH}_2, \text{CONHCH}_3, \text{CONHC}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{-}m, \text{NO}_2, \text{CN}, \text{COOH}, \text{NHCOOCH}_3, \text{NHCOOEt}$
 $R^2 = \text{SH}, R^1 = \text{CONH}_2$

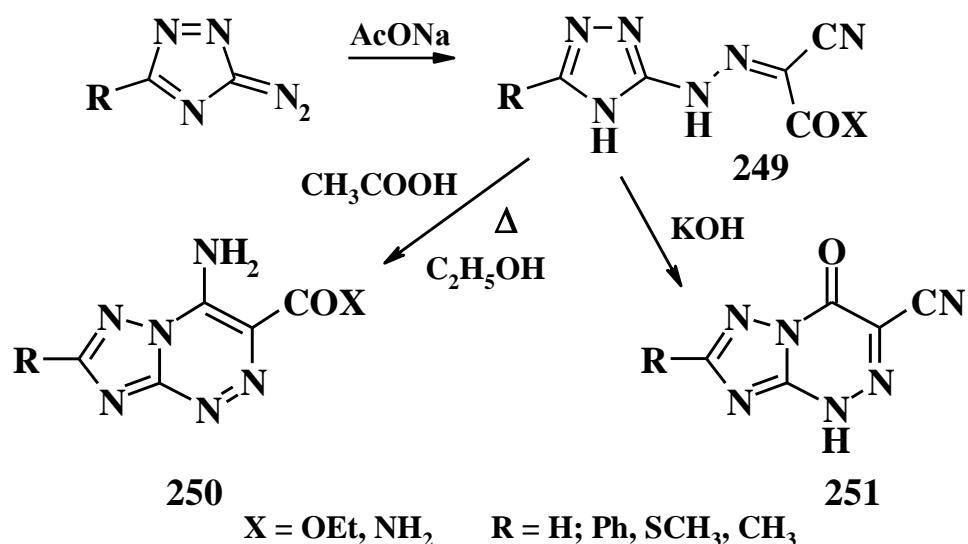
При циклизации гидразона **245** ($R^1 = \text{CON}_3$) происходит гидролиз карбоксазидной группы до карбоксильной.

Авторами отмечено [98], что электронодонорные заместители во втором и четвертом положении имидазольного цикла гидразонов **245** затрудняют циклизацию, а в ряде случаев не удалось получить имидазотриазины и имидазотриазиноны во всех изученных условиях.

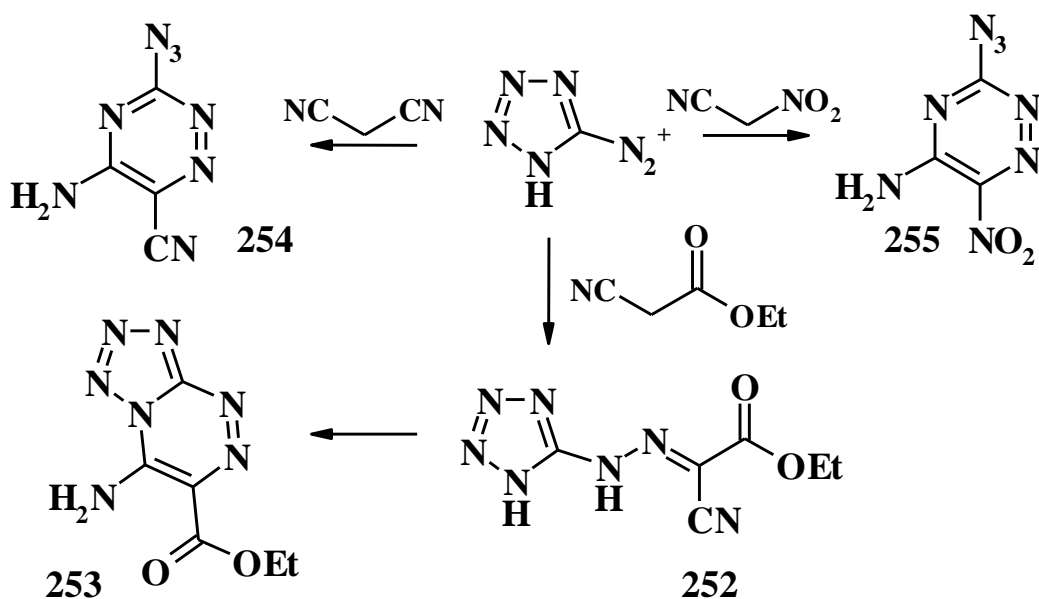
В реакции 8-дiazотеофиллина с ЦУЭ получен [174] гидразон, который при кипячении в ДМФА превращается в производное 4-аминотриазина **248**:



Производные 3-дIAзо-1,2,4-триазола реагируют с ЦУЭ и амидом циануксусной кислоты с получением гидразонов, которые в кислой среде или термически дают этиловые эфиры 7-амино-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-6-карбоновой кислоты, а в основной среде 4,7-дигидро-7-оксо-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-6-нитрилы [209, 210, 211].



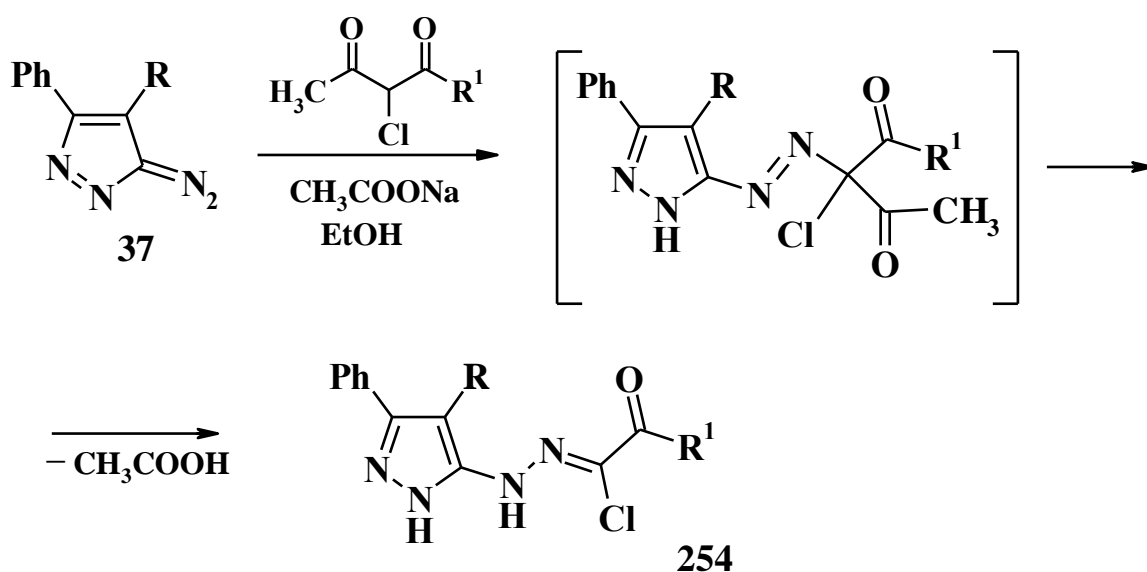
При сочетании соли 5-тетразолилдиазония с ЦУЭ в присутствии ацетата натрия образуется гидразон **252**, нагревание которого в уксусной кислоте дает 6-этоксикарбонил-7-аминотетразоло[1,5-с]-1,2,4-триазин (**253**) [203, 211, 227]. Введение в молекулу ацетонитрила более сильных, чем этоксикарбонильная группа, акцепторных заместителей – циано- или нитрогруппы – существенно меняет ход реакции. В результате взаимодействия диазотетразола с динитрилом малоновой кислоты и нитроацетонитрилом сразу образуются соединения **254** и **255**, а не производные тетразоло[1,5-с]-1,2,4-триазина, как в аналогичных реакциях с другими диазоазолами. При этом тетразольное кольцо раскрывается с образованием азидогруппы. Следует отметить, что в случае нитроацетонитрила замыкание идет по нитрильному фрагменту и альтернативное направление конденсации с отщеплением нитрогруппы не реализуется [228].



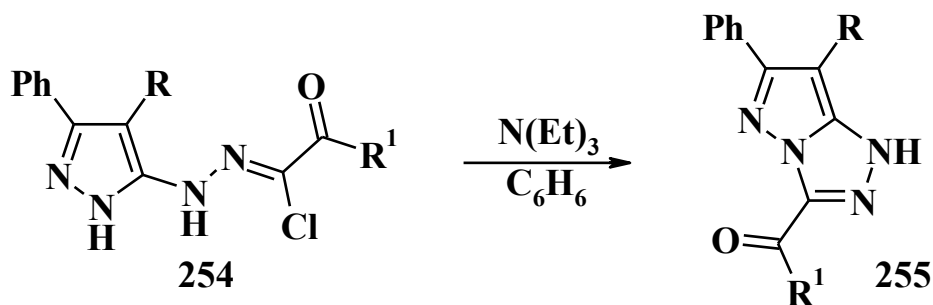
Если в случае реакций ЦУЭ с диазоазолами реализуется одно из двух направлений циклизации образующихся гидразонов, то при введении во вто-

рое положение СН-активного соединения реакционноспособных заместителей циклизация гидразонов может идти уже по трем альтернативным путям.

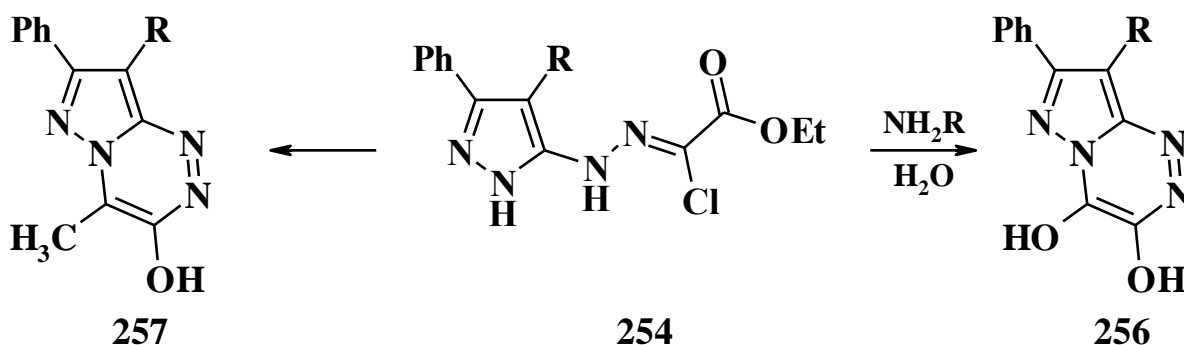
Сочетание хлорида 3-фенилпиразол-5-диазония (**37**) [69, 70] и хлорида 3-фенил-4-бромпиразол-5-диазония (**37**) [226, 229, 230] в этанольном растворе в присутствии ацетата натрия с α -хлорпроизводными ацетилацетона, этилового эфира ацетоуксусной кислоты и ацето-*o*-анизидином сопровождается отщеплением ацильной группы и образованием соответствующих пиразол-5-илгидразонилхлоридов **254** с выходом 70–85 %. В связи с тем, что реакция проходит в буферном растворе, вероятнее всего в ней участвуют диазопиразолы, а не соли диазония. Попытки выделить промежуточный интермедиат, содержащий ацетильную группу, были безуспешны. В данном случае ацетильная функция выполняет роль группировки, активирующей молекулу в реакции сочетания.



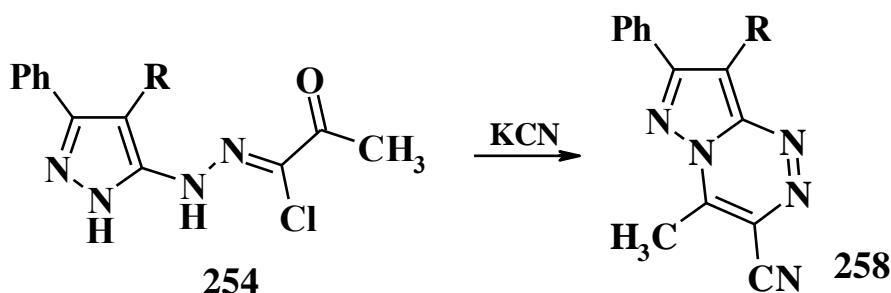
Как уже отмечалось, циклизация гидразона **254** возможна как по карбонильному фрагменту, так и с отщеплением атома хлора. Направление реакции зависит от выбранных условий. Так, в присутствии триэтиламина в апротонной среде – в растворе бензола –, образуются пиразоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазолы **255**.



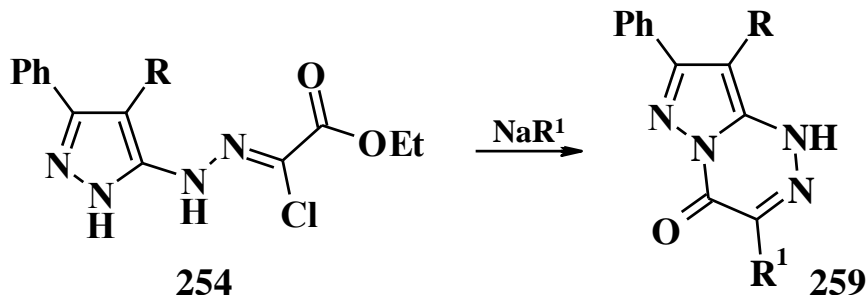
В водных средах под действием оснований наблюдается образование пиразоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазинов **256**. При этом хлор замещается на гидроксигили аминогруппу. При сравнении реакционной способности имидоилхлорида и хлортриазина можно сделать вывод, что нуклеофильное замещение происходит в молекуле гидразона, а затем осуществляется реакция циклизации по карбонильному фрагменту. По данным авторов статьи при $R^1 = \text{OEt}$ отщепляется спирт и образуется дигидрокситриазин **256**, который, вероятно, стабилизируется в более устойчивый триазинон. При $R^1 = \text{CH}_3$ образуется соединение **257**. Взаимодействие с цианидом калия приводит к пиразольному гидразону, который был получен в реакции диазосоединения и ЦУЭ.



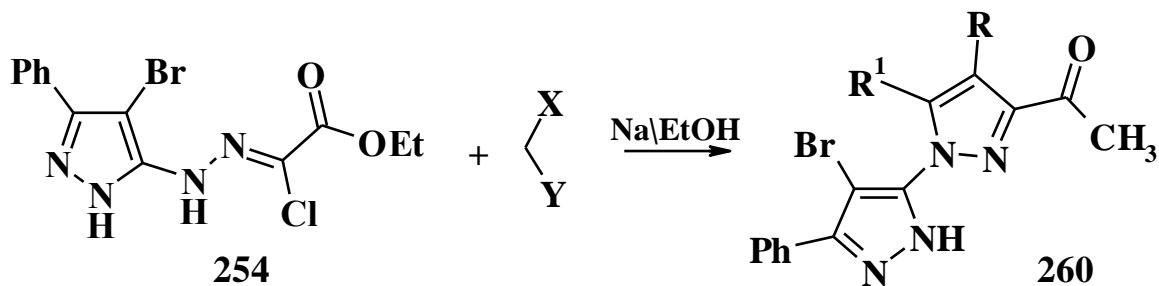
Однако в отличие от этой реакции циклизация селективно происходит по нитрильной группе и образуется аминопиразолотриазин **240**. Но в случае $R^1 = \text{CH}_3$ циклизация идет по карбонильной группе с образованием соединения **258**:



С тиофенолами и фенилсульфинатом натрия синтезированы серосодержащие пиразолотриазины **259** [69, 229], а в реакции с *n*-бромфенолом – соответствующее *O*-арильное соединение **259**:



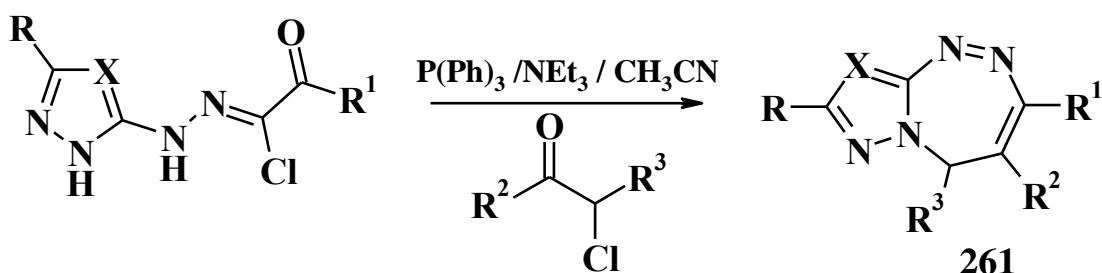
Соединение **254** может являться билдинг-блоком. Так, при его взаимодействии с СН-активными соединениями получен ряд 3-пиразолил-1-пиразольных ансамблей **260**:



$X = \text{CH}_3\text{CO}, \text{PhCO}, \text{COOEt}$
 $Y = \text{CH}_3\text{CO}, \text{CN}, \text{COOEt}$

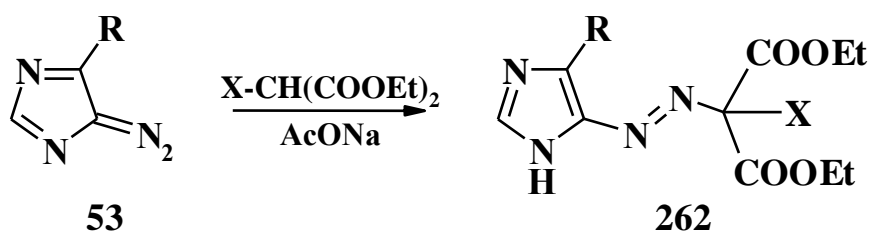
$R = \text{CH}_3, \text{Ph}, \text{NH}_2, \text{COOEt}$
 $R' = \text{COCH}_3, \text{COOEt}, \text{CN},$

В условиях реакции Виттига гидразон **254** и аналогичное триазольное производное взаимодействуют с $\text{P(Ph)}_3/\text{N(Et)}_3/\text{MeCN}$ и $\text{R}^2\text{COCH(Cl)R}^1$ с получением пиразоло- и триазоло[5,1-с][1,2,4]триазепинов **261** [231].



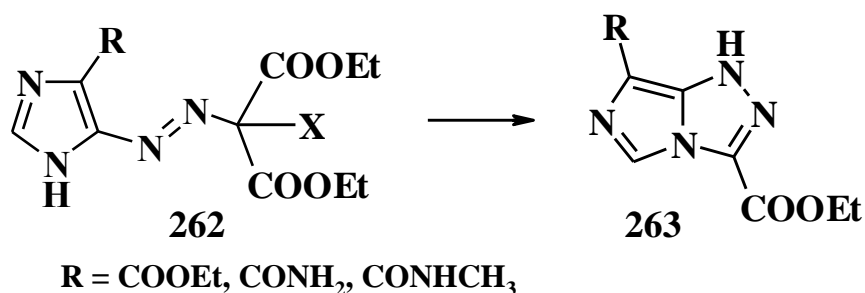
$X = \text{N}; \text{CH}$
 $R = \text{H}; \text{Ph}; R^1 = \text{COOEt}, \text{COCH}_3; R^2 = \text{CH}_3, \text{Ph}, \text{Cl}, \text{NH}_2; R^3 = \text{COOEt}, \text{COCH}_3$

Производные 5-диазоимидазола также вступают в реакцию азосочетания с 2-замещенными малоновыми эфирами [99] с образованием азосоединений **262**:

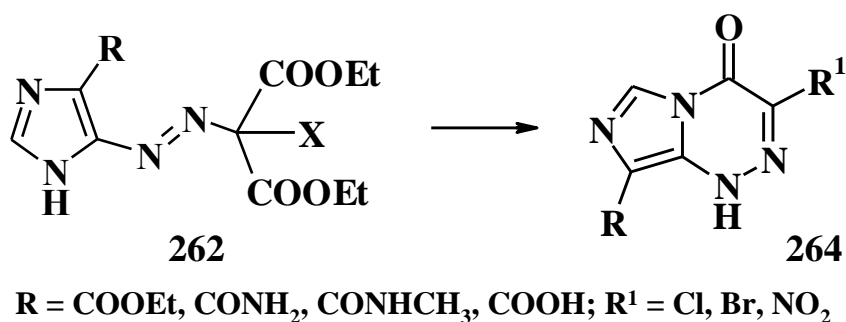


$R = \text{COOEt}, \text{CONH}_2, \text{CONHCH}_3, \text{NO}_2, \text{CON}_3$
 $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2$

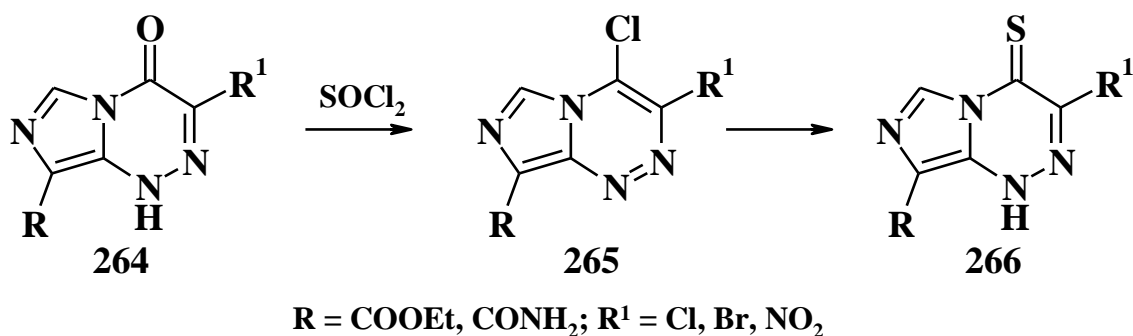
В отличие от производных пиразола **254** циклизация в бензоле с триэтиламином в имидазо[5,1-с]-1,2,4-триазолы **263** не идет. Только при длительном кипячении в ДМФА авторам удалось получить с невысоким выходом соединения **263**. Производное **262** ($R = \text{NO}_2$) в циклизацию также не вступает во всех изученных условиях.



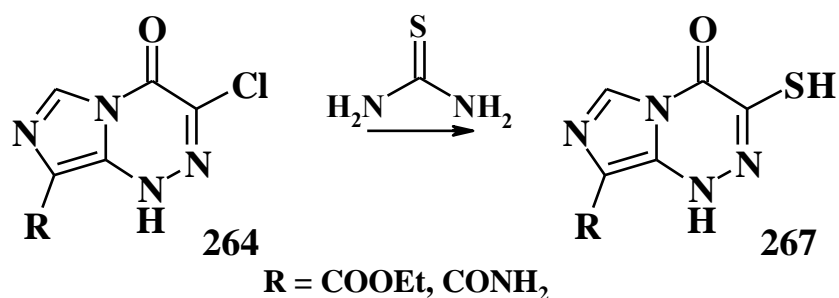
В ходе реакции отщепляются атомы хлора и брома. Кроме того, происходит элиминирование карбэтоксигруппы. Аналогично получению имидазотриазинонов **247** азосоединения **262** в 1 % спиртовом растворе КОН претерпевают циклизацию с получением имидазо[5,1-*c*]-1,2,3-триазин-4(*H*)-онов **264**. При этом одна из карбэтоксильных групп отщепляется. Таким образом, функциональное значение данной карбэтоксильной группы заключается в активации азосоставляющей компоненты.



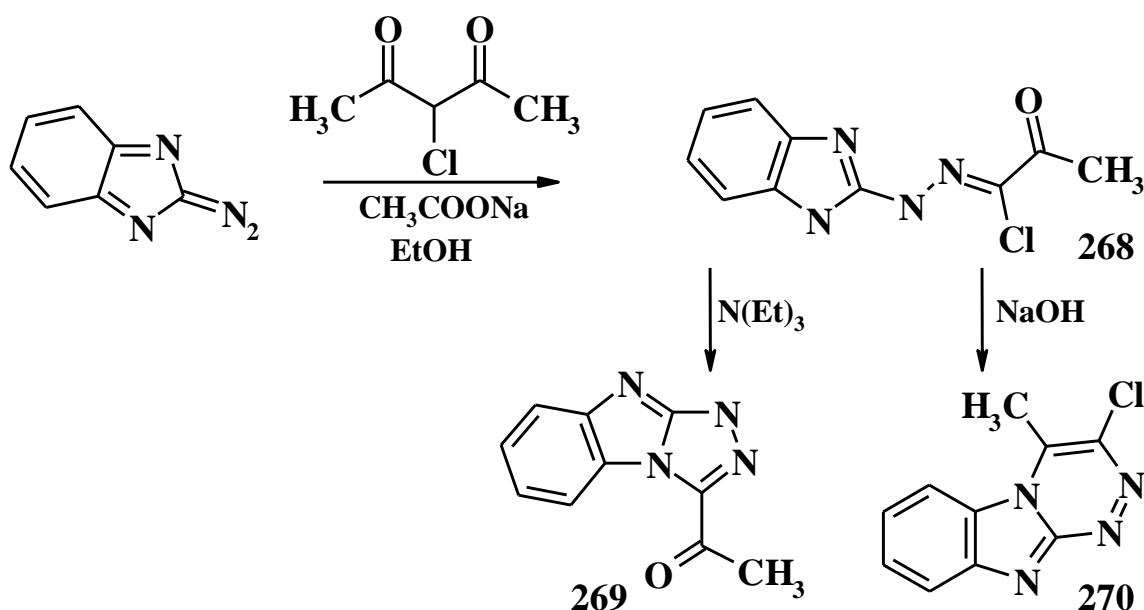
При проведении реакции происходит гидролиз карбоксазидной группы и образуется соответствующий карбоксиимидазотриазинон ($R = \text{COOH}$). Взаимодействие полученных имидазотриазин-4(*H*)-онов с хлористым тиониллом дает 4-хлорпроизводные **265**. При этом не наблюдается замещения нитрогруппы в положении 3 триазинового цикла.



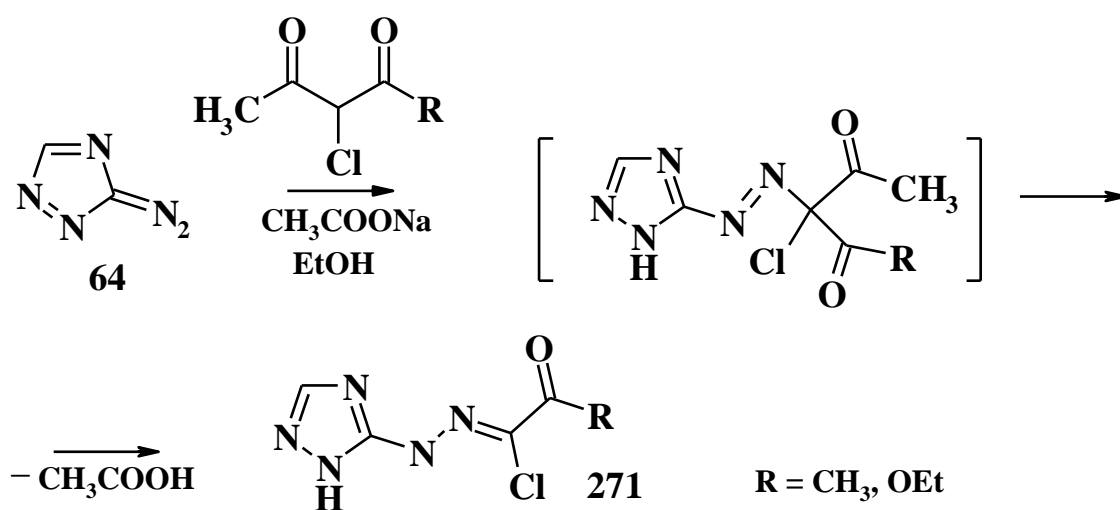
Из соединения **265** при кипячении в спирте с тиомочевинной синтезирован тион **266**. В данном случае замещение галогенов положении 3 цикла также не отмечалось. И только в 3-хлоримидазотриазинонах **264** удалось заместить атом хлора на меркаптогруппу в реакции с тиомочевинной:



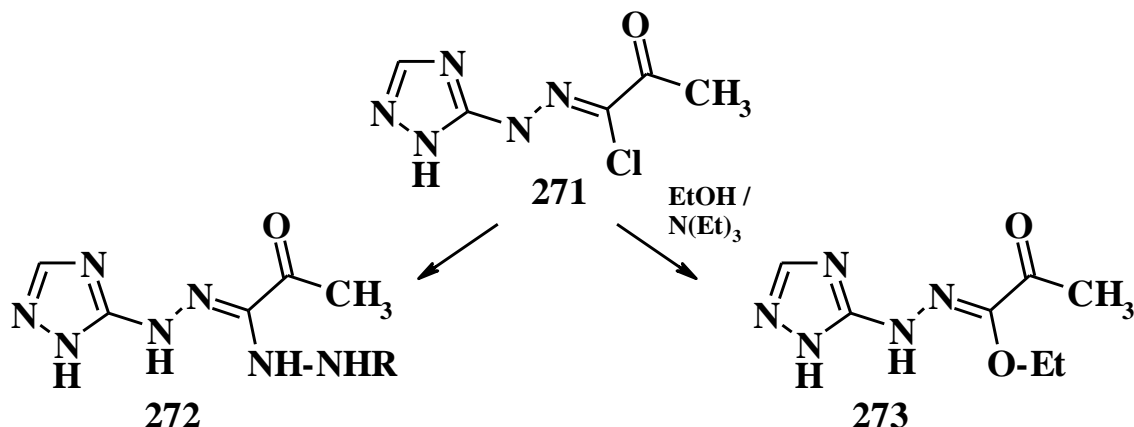
Взаимодействие 2-дiazобензимидазола с 2-хлорацетилацетоном также приводило к получению гидразонов **268** [232], которые в условиях, аналогичных циклизации пиразольных производных **254**, давали соответствующие производные пиразолобензимидазола **269** или триазина **270**.



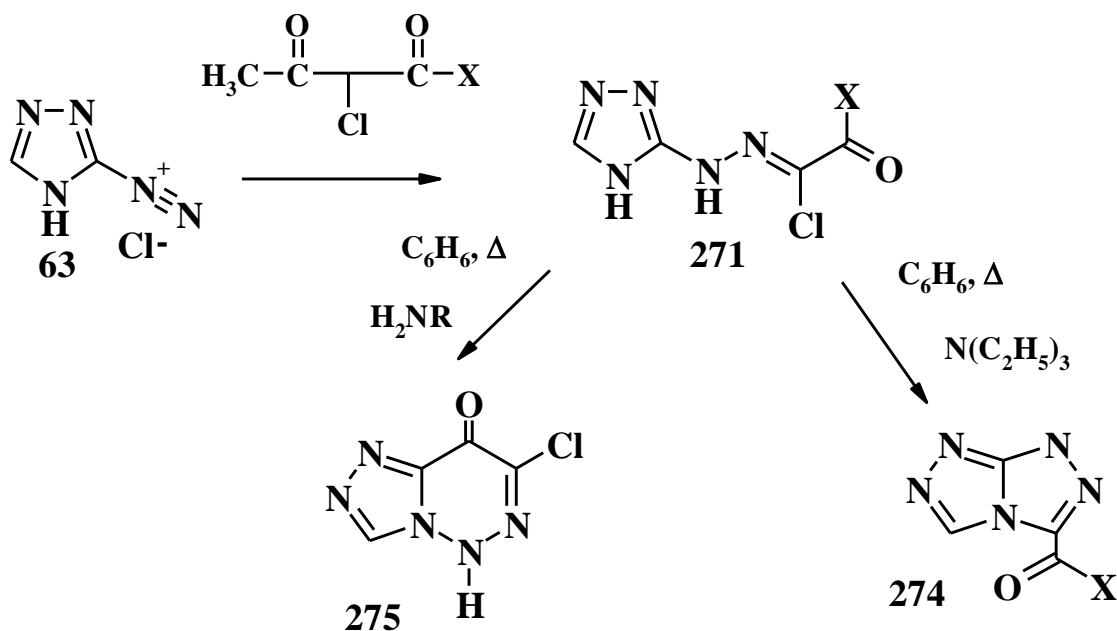
Реакция 2-хлорацетилацетона или этил 2-хлорацетилацетата с 3-дiazо-1,2,4-триазолом в спиртовом растворе ацетата натрия [229, 227] также приводит к образованию хлоргидразонильных соединений **271**.

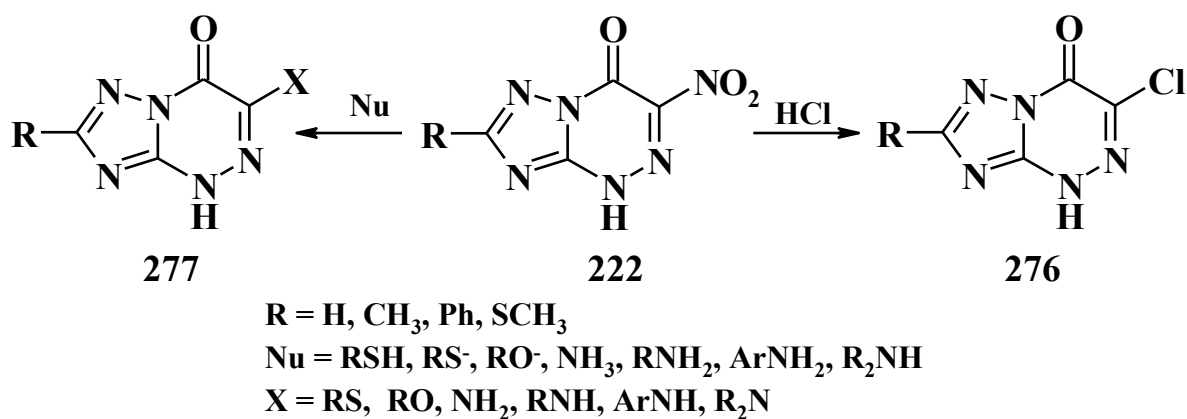


В отличие от производных пиразола **254**, циклизация триазольного соединения **271** в аналогичных условиях не приводила к получению триазолотриазолов и триазолотриазинов [229].



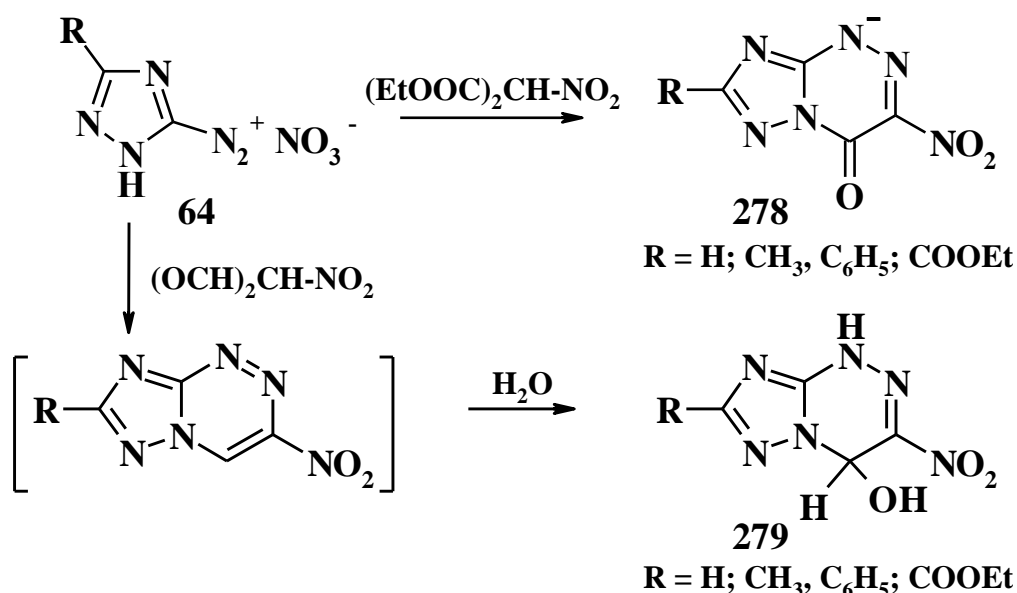
В спиртовом растворе триэтиламина происходило замещение атома хлора на этоксигруппу (**273**), а с гидразингидратом и фенилгидразином получены амидразоны **272**. Синтезировать 6-хлор-4,7-дигидро-7-оксо-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин **276** удалось с помощью замены нитрогруппы на хлор в абсолютном спирте с сухим HCl [223]. Следует отметить, что были найдены условия, при которых соединения **271** при кипячении в бензоле с высокоосновными аминами превращаются в триазолопиразолы **274**, а с низкоосновными – в триазоло-1,2,4-триазины **275** [233].





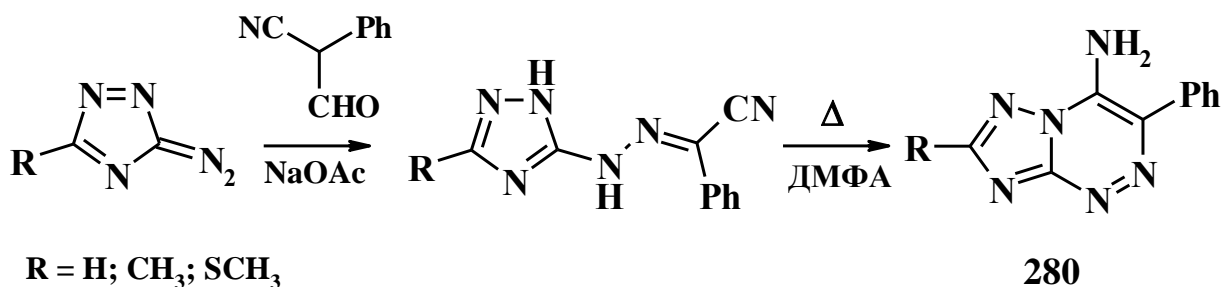
Нуклеофильное замещение нитрогруппы [234] в соединении **222** проведено с рядом нуклеофилов, получены соединения **277**.

При сочетании натриевых солей 2-нитромалоновго эфира и 2-нитромалондальдегида с производными 1,2,4-триазолил-3-дiazоний нитрата не было обнаружено интермедиатов, в процессе происходила циклизация с образованием триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **278** и **279** [235].

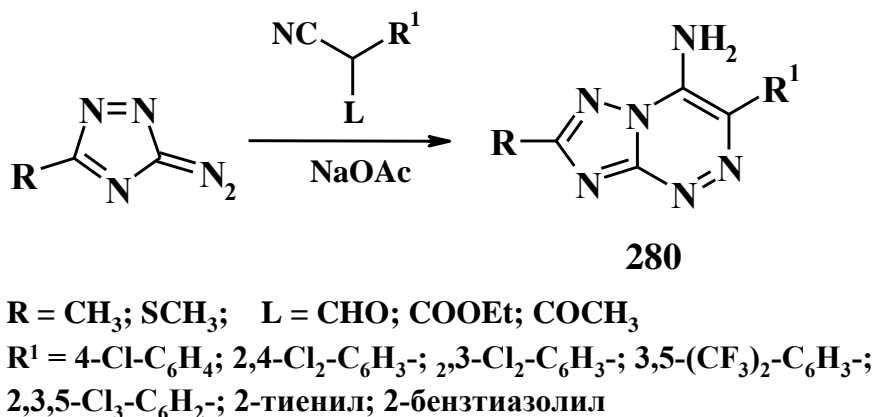


Промежуточный циклический продукт подвергается ковалентной гидратации. Гидроксигруппа в соединении **279** замещается на *N*-, *O* и *C*-нуклеофилы [235–237], ряд производных показал умеренную антимикробную и противовирусную активность. Аналогичные соединения этими же авторами синтезированы из производных 3-дiazопиразола [235]. В отличие от проведения реакций в ацетатном буфере в данной работе используют двукратный избыток азотной кислоты при diaзотировании и мольный избыток кислоты по отношению к натриевой соли малонатов. Поэтому в реакцию могут вступать как diaзосоединения, так и соли diaзония. Как видно из схемы синтеза соединений **278** и **279**, альдегидная и карбэтоксильная группа активируют реакцию *C*-азосочетания и циклизации, а в ходе процесса элиминируются. Данный синтетический прием был широко использован в синтезе производных азолотриазинов.

Использование формильного производного фенилуксусной кислоты обусловлено тем, что производные фенилуксусной кислоты не вступают в реакцию сочетания, в то время как введение электроноакцепторной формильной группы увеличивает СН-кислотность. В отличие от реакций с этиловым эфиром нитроуксусной кислоты или 2-нитроацетонитрилом [223, 224, 235], введение в СН-активное соединение С-формильной группы приводит к активации азосоставляющей и облегчению реакции циклизации [238–240].

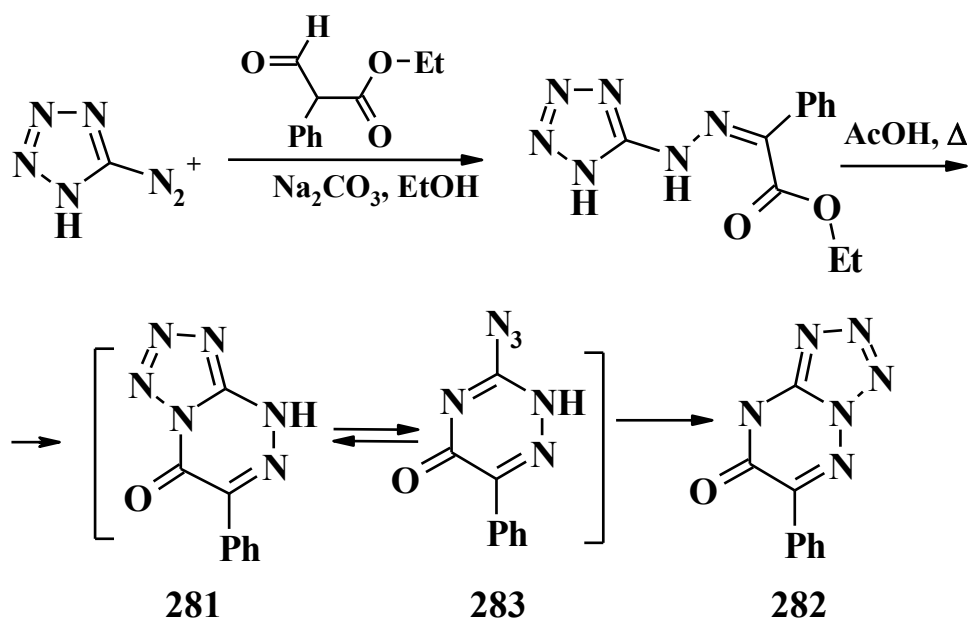


В случае фенильного заместителя в азосоставляющей гидразон был выделен, его циклизацию осуществили при кипячении в ДМФА [238]. С рядом других производных при использовании триэтиламина вместо ацетата натрия циклизация наблюдается уже во время проведения реакции азосочетания:



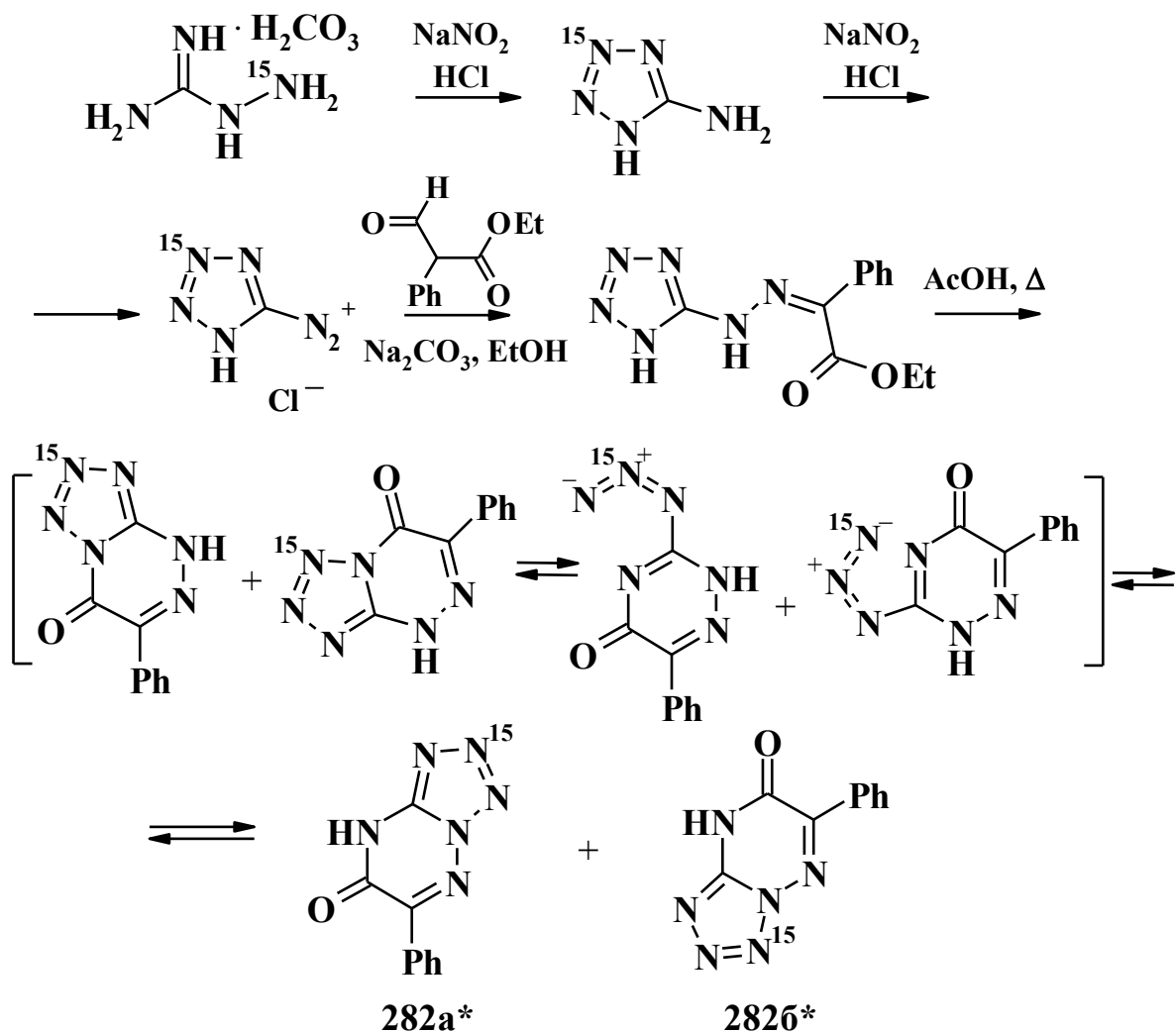
Помимо С-формильной группы такую же функцию выполняют этокси-карбонильная и С-ацетильная группы [239, 241].

Реакция диазотетразола с этиловым эфиром 2-формилфенилуксусной кислоты отличается от реакций других азолов [240]. Реакция диазотетразола с данным СН-активным соединением дает гидразон, причем азосочетание сопровождается элиминированием формильной группировки. Последующее кипячение гидразона в уксусной кислоте приводит к образованию 5-фенилтетразоло[1,5-*b*]-1,2,4-триазин-6(7*H*)-она (**281**). Важно отметить, что гидразон может циклизоваться только с образованием тетразоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазина **281**, который может быть превращен в тетразоло[1,5-*b*]-1,2,4-триазинон **282** только через азидо-тетразольную перегруппировку, т.е. через образование азида **283**.



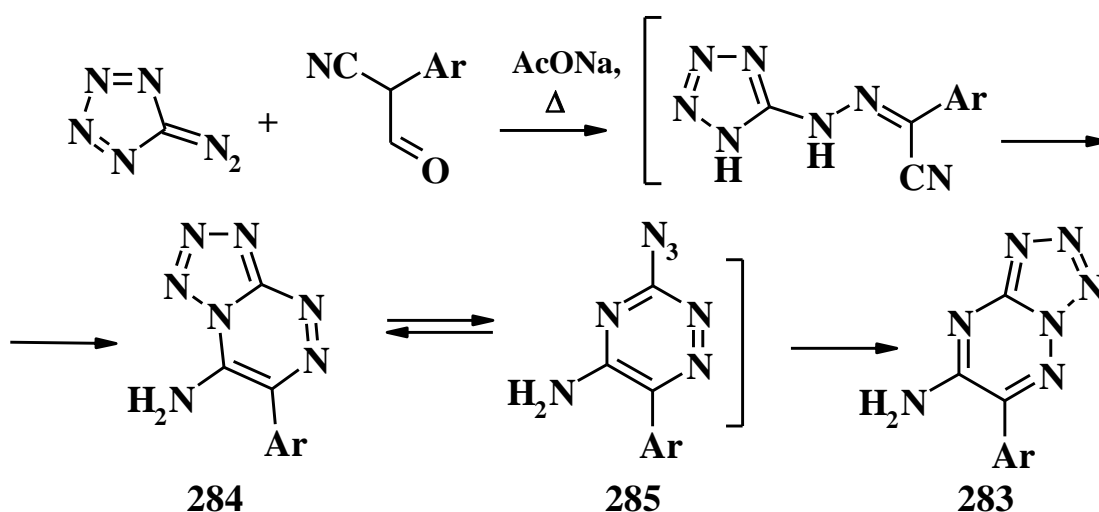
Так, был получен 6-пентафторфенилтетразоло[1,5-*b*]-1,2,4-триазинон при использовании пентафторфенилуксусной кислоты [189, 240].

Был описан синтез ^{15}N -меченого 5-фенилтетразоло[1,5-*b*]-1,2,4-триазин-6(7*H*)-она **282*** [240, 242].



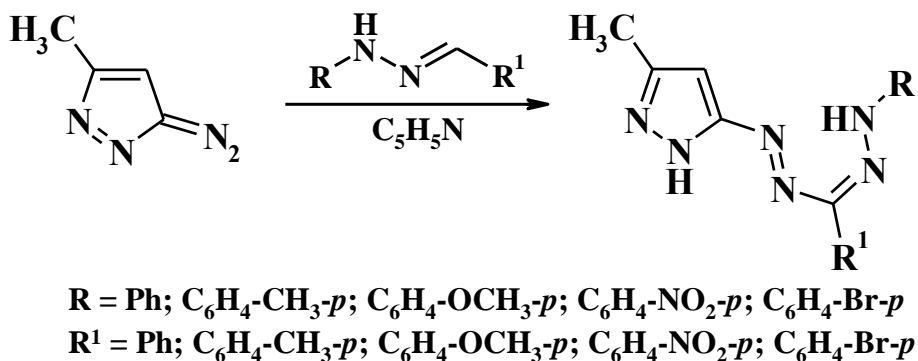
Положение изотопной метки в аминокуанидиновой части молекулы и выбранный метод синтеза 5-аминотетразола позволили ввести изотоп ^{15}N в положение 2 тетразольного кольца. Последующее диазотирование аминотетразола и азосочетание привело к гидразону, который циклизуется с образованием двух изомеров **282a*** и **282b***, которые удалось идентифицировать только благодаря положению, меченному изотопом (данные спектроскопии ЯМР).

Реакция соли тетразолил-5-дiazония с α -арил- α -формилацетонитрилами и гетарилацетонитрилами происходит в присутствии ацетата или карбоната натрия и дает гидразоны, которые превращаются в 5-амино-6-арил- или 5-амино-6-гетарилтетразоло[1,5-*b*]-1,2,4-триазины **283** при кипячении в уксусной кислоте или диметилформамиде [239].



Образование тетразоло[1,5-*b*]-1,2,4-триазинов, а не тетразоло[5,1-*c*]-1,2,4-триазинов может быть объяснено, как и в случае реакции с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты, тем, что этот процесс включает ряд последовательных трансформаций через промежуточное образование бициклических соединений **284** и азидов **285** [240].

Наряду с CH -активными соединениями диазоазолы вступают в реакцию сочетания с гидразонами, давая формазаны. Так, 5-метил-3-пиразол при взаимодействии с арилгидразонами образует соответствующие формазаны **286** [243]. Так как реакция идет в пиридине, то можно считать, что реагирует не соль пиразолилдиазония, как указывают авторы, а диазопиразол.



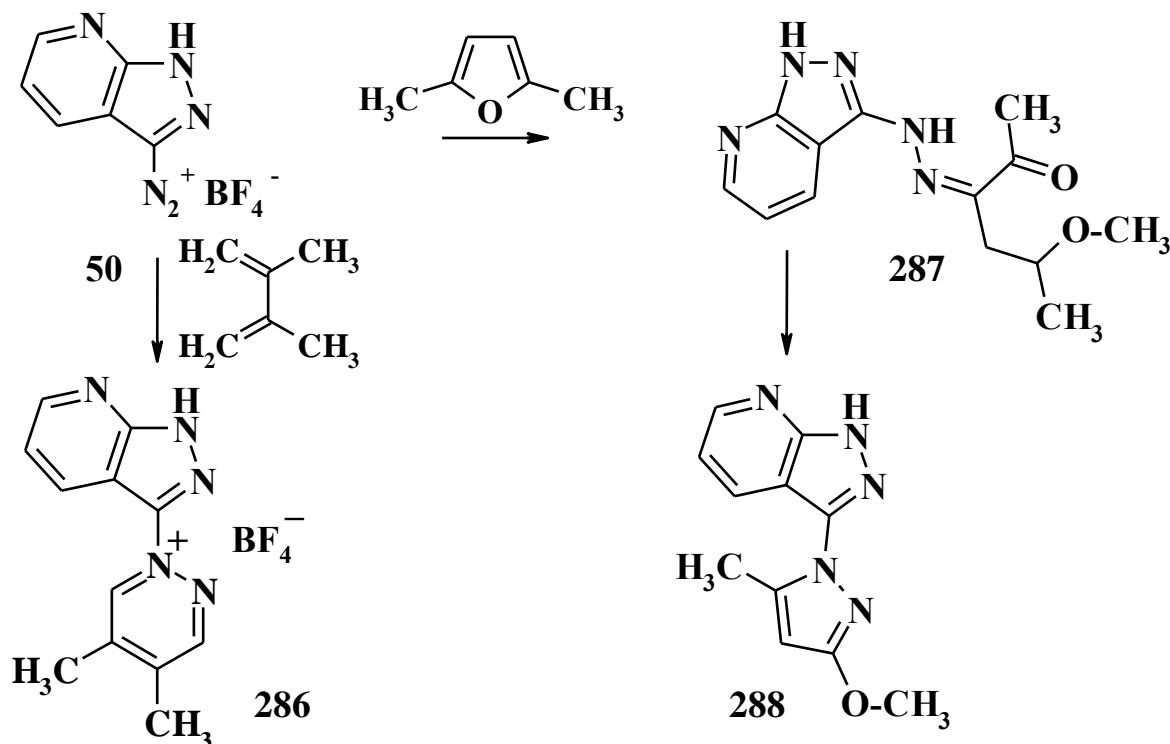
Подробно синтез гетарилформазапов рассмотрен в монографиях [244, 245].

Таким образом, диазоазолы, подобно ароматическим солям диазония, легко вступают в реакцию Яппа-Клингемана с СН-активными соединениями, давая гидразоны. При наличии в СН-кислоте карбонильной или нитрильной группы гидразоны термически или в процессе сочетания циклизуются по атому азота или углерода гетероцикла с образованием производных азоло-1,2,4-триазина. Среди полученных веществ обнаружены новые биологически активные соединения.

5. Реакции циклоприсоединения

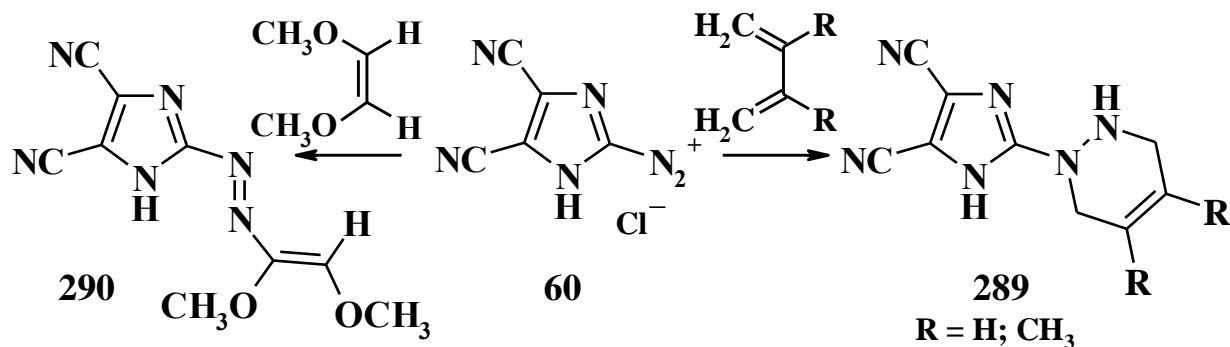
В реакциях циклоприсоединения гетероциклические диазосоединения могут выступать в качестве 1,2-диполя или диполярофила.

Так, тетрафторборат пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-диазония (**50**) вступает в реакцию циклоприсоединения с 2,3-диметилбутадиеном подобно ароматическим солям диазония [246].



Однако с 2,5-диметилфураном идет реакция азосочетания, сопровождающаяся раскрытием фуранового цикла. Гидразон **287** циклизуется с получением ансамбля **288** [82, 83].

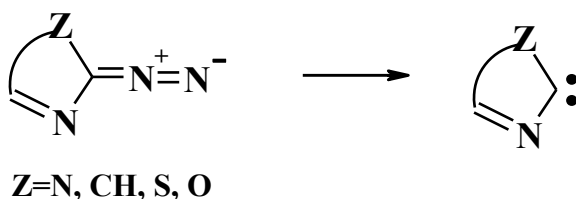
Аналогично соединению **50**, соль диазония дицианоимидазола **60** (значение ν валентных колебаний составляет 2290 см^{-1}) [94, 246, 247] реагируют с бутадиенами, давая ансамбль дицианоимидазотетрагидропиридазинов **289**. С электронообогащенным *цис*-диметоксиэтиленом было получено азосоединение **290**, которое не вступало в реакцию циклизации.



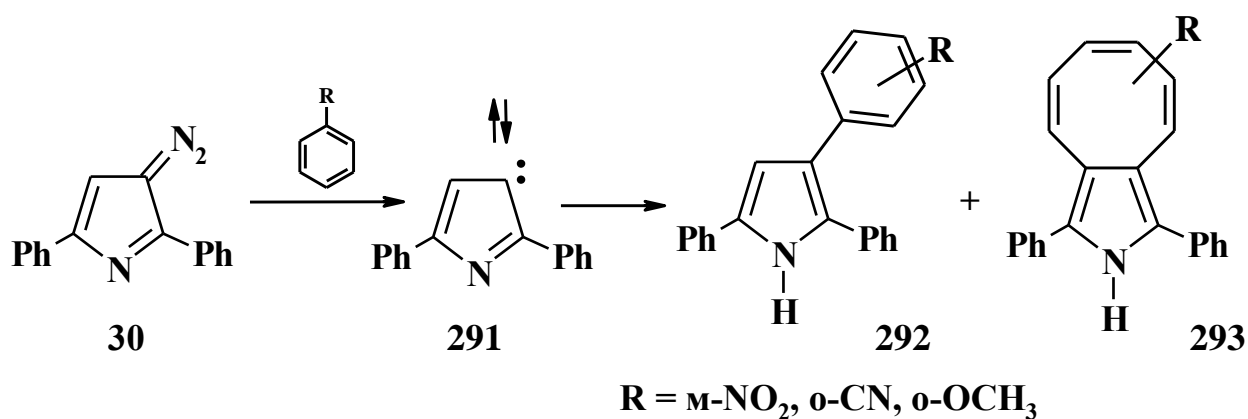
В приведенных примерах гетероциклические соли диазония практически не отличаются от ароматических солей диазония.

5.1. Разложение диазоазолов до карбенов

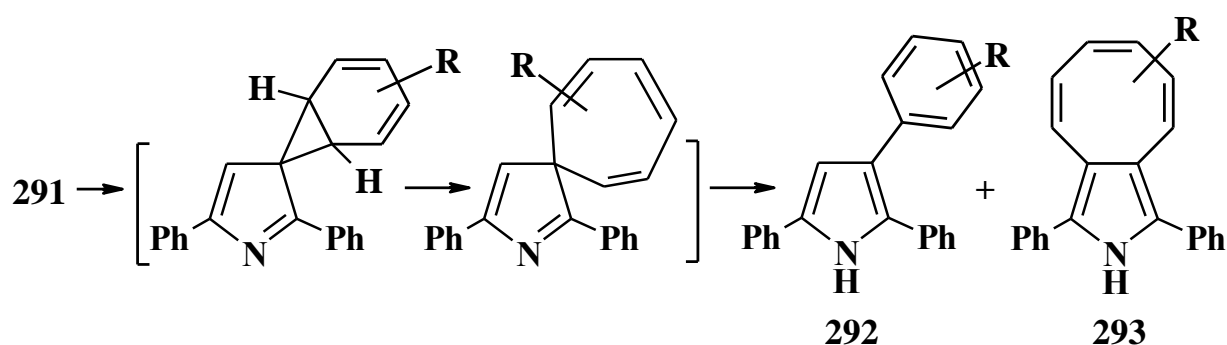
Диазоазолы, имеющие структуру, подобную алифатическим соединениям, в отличие от солей азолилдiazония, термически или фотолитически разлагаются с образованием карбенов.



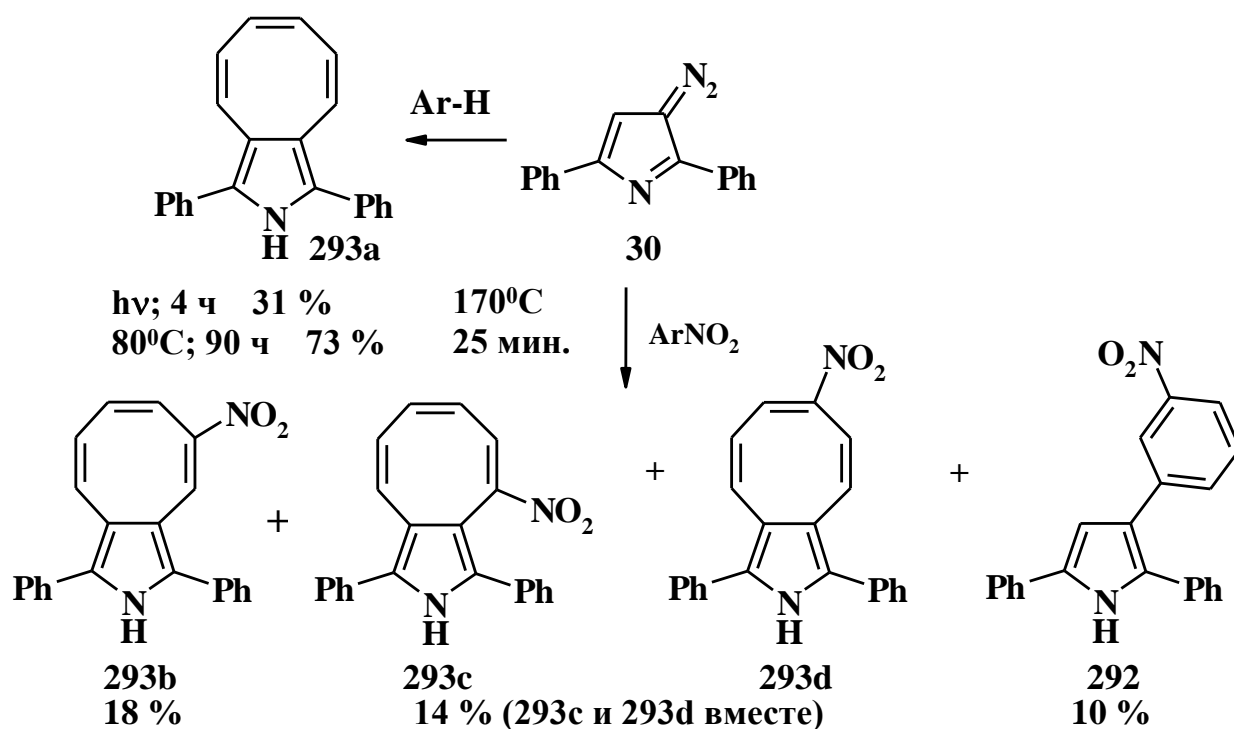
Тот же результат в некоторых случаях был получен и при фотохимическом разложении триазенов. Так, 2,5-дифенил-3-диазопиррол при термическом или фотолитическом разложении дает синглетный карбен, который вступает в характерные для него реакции [248, 249]:



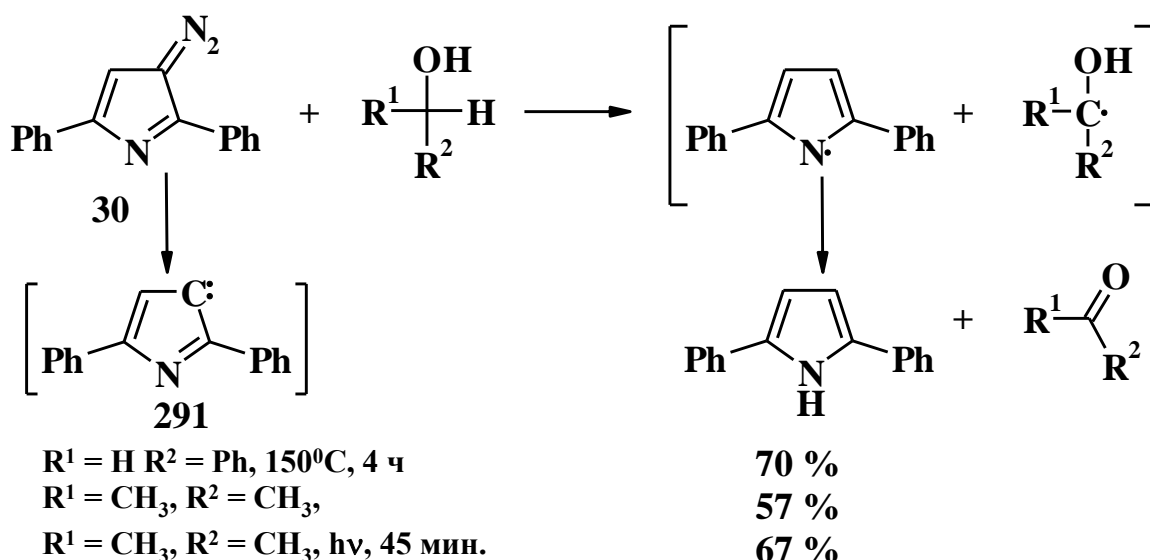
Авторы считают, что образующийся карбен **291** вступает в реакцию [1+2]-циклоприсоединения. Циклопропильный промежуточный продукт рециклизуется в 1,3-дифенилцилоокта[с]пирролы **293** и арильные производные **292**.



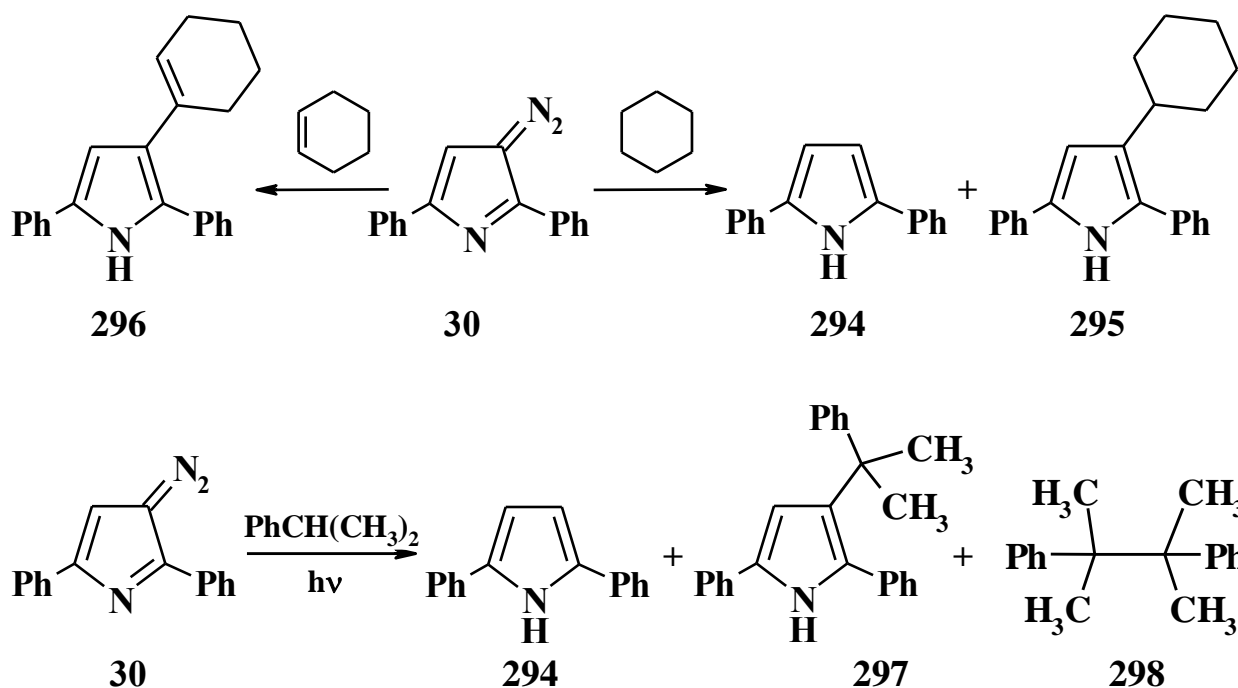
В реакциях пиролиза и фотолиза 3-диазо-2,5-дифенилпиррола (**30**) с бензолом и его производными, имеющими электроноакцепторные заместители в кольце (цианистый бензил, нитробензол), в качестве основного продукта образуются циклоокта[с]пирролы **293**.



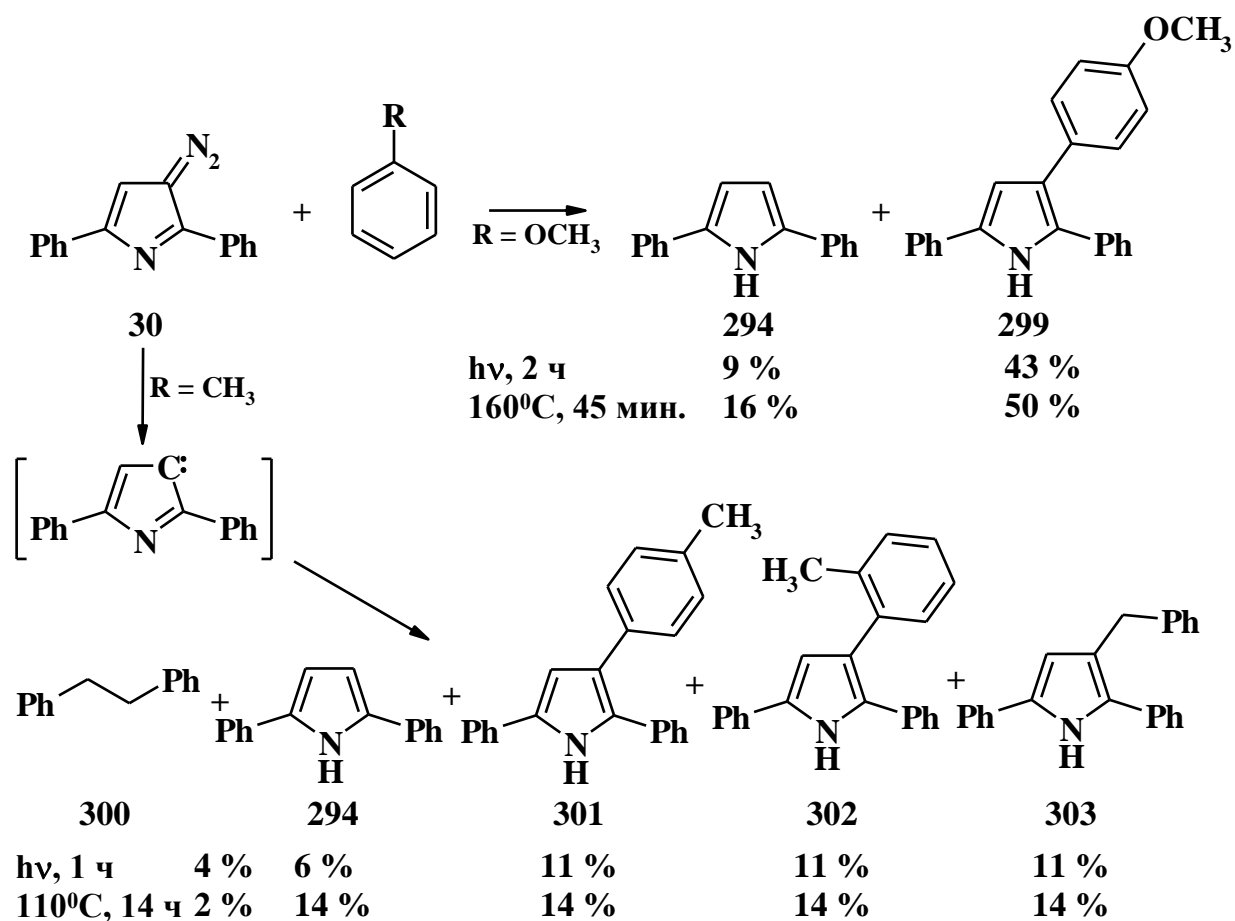
Диазопиррол **30** при комнатной температуре устойчив в первичных и вторичных спиртах в течение нескольких дней, при повышении температуры или при облучении образуются продукты восстановления и соответствующие альдегиды и кетоны. Так, взаимодействие **30** с бензиловым спиртом и 2-пропанолом приводит к окислению последних до бензальдегида и ацетона, соответственно. При этом с высоким выходом из реакционной массы выделяют продукт дездиазотирования **294**. Отсутствие реакции внедрения свидетельствует об образовании карбена **291** в триплетном состоянии.



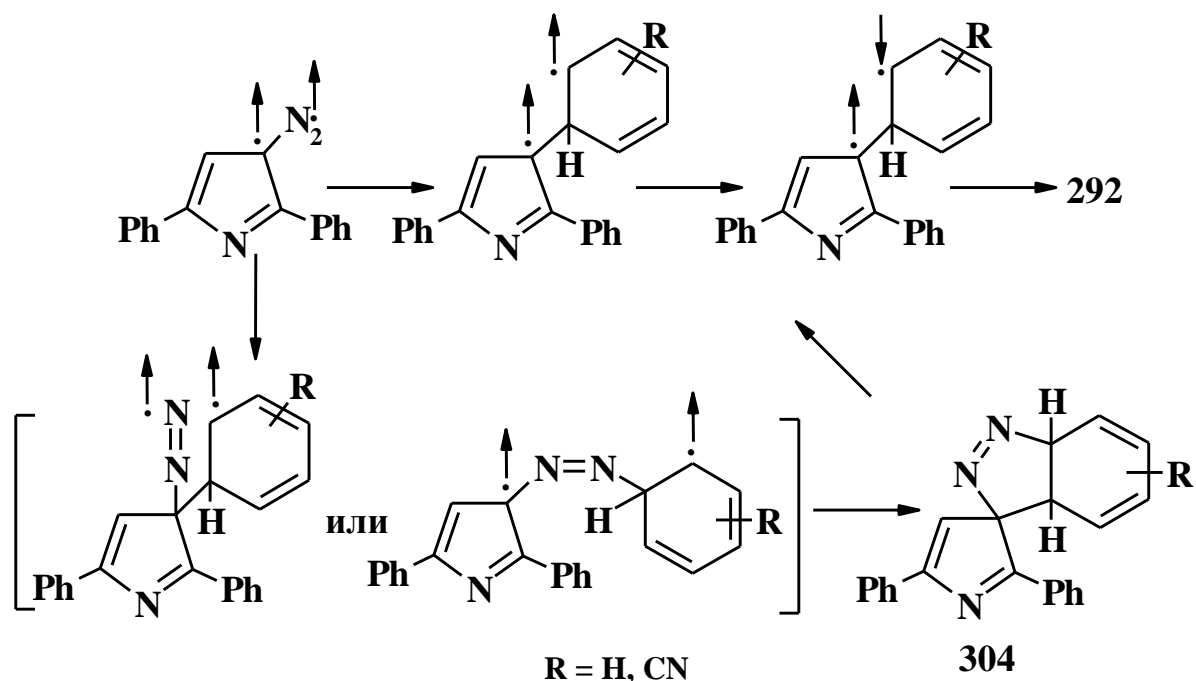
Термолиз (80°C) и фотолиз диазосоединения **30** в циклогексане приводит к продуктам **294** и **295**, в циклогексене образуется соединение **296**. Фотолиз диазопиррола **30** [249] в кумоле приводит к смеси соединений **294**, **297**, **298**. Наличие соединения **298** в реакционной массе свидетельствует о том, что образующийся карбен **291** также находится в триплетном состоянии.



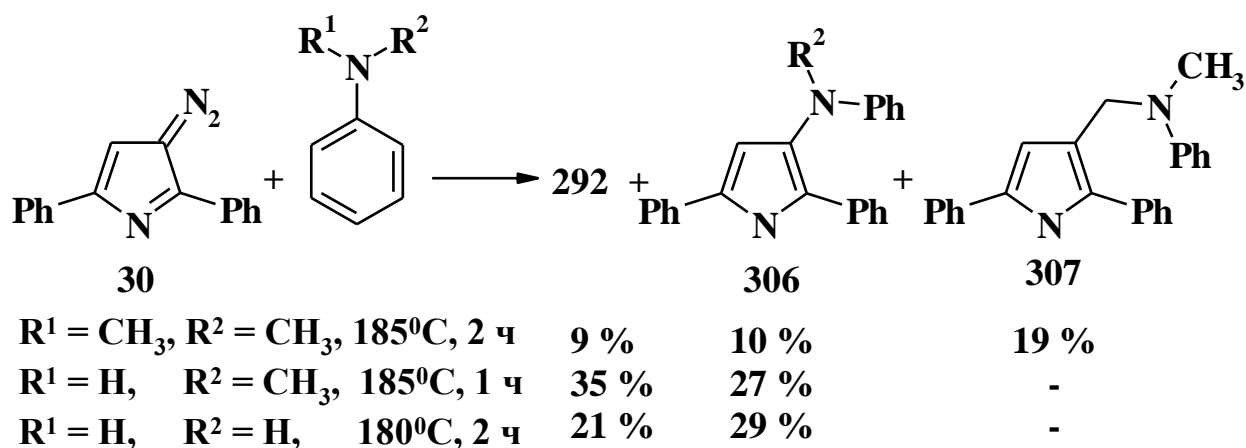
Термолиз и фотолиз соединения **30** в толуоле приводит к сложной смеси соединений. Наличие 1,2-дифенилэтилена также свидетельствует о триплетной форме образующегося карбена:



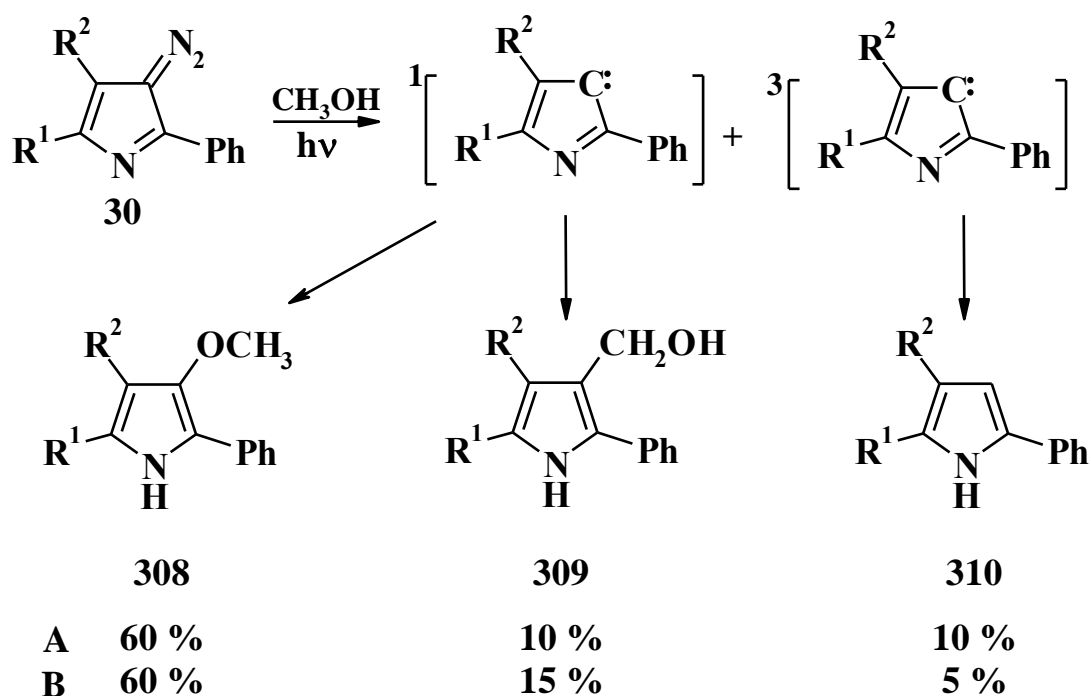
Образование арильных производных **292** возможно и через триплетную форму карбена, реакция может идти через промежуточное соединение **304**:



Аналогичные результаты получены при фотолизе **30** в аллилбензоле. В реакции термического разложения **30** в *N*-метиланилине и анилине карбен продемонстрировал свою достаточно высокую электрофильную реакционную способность [249]. Таким образом, в результате были соответственно получены 2,5-дифенил-3-(*N*-метил-*N*-фениламино)пиррол **305** и 2,5-дифенил-3-(*N*-фениламино)пиррол **306**, наряду с 2,5-дифенилпирролом (**292**). Вовлечение в аналогичное взаимодействие *N,N*-диметиланилина приводит к смеси трех продуктов – **292**, **306** и 2,5-дифенил-3-(*N*-метил-*N*-фенил(аминометил)пиррола (**307**).



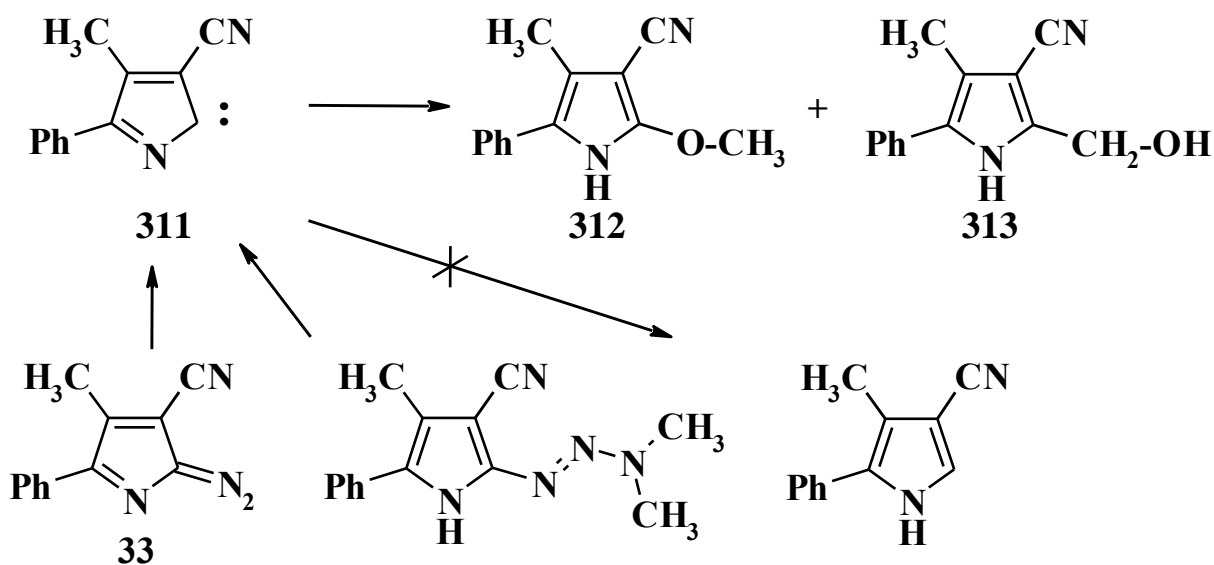
Во всех случаях не наблюдается типичной для производных бензола, содержащих электронодонорные заместители, реакции азосочетания. Фотолиз 3-дiazопирролов с другими заместителями в метаноле дает следующие продукты:



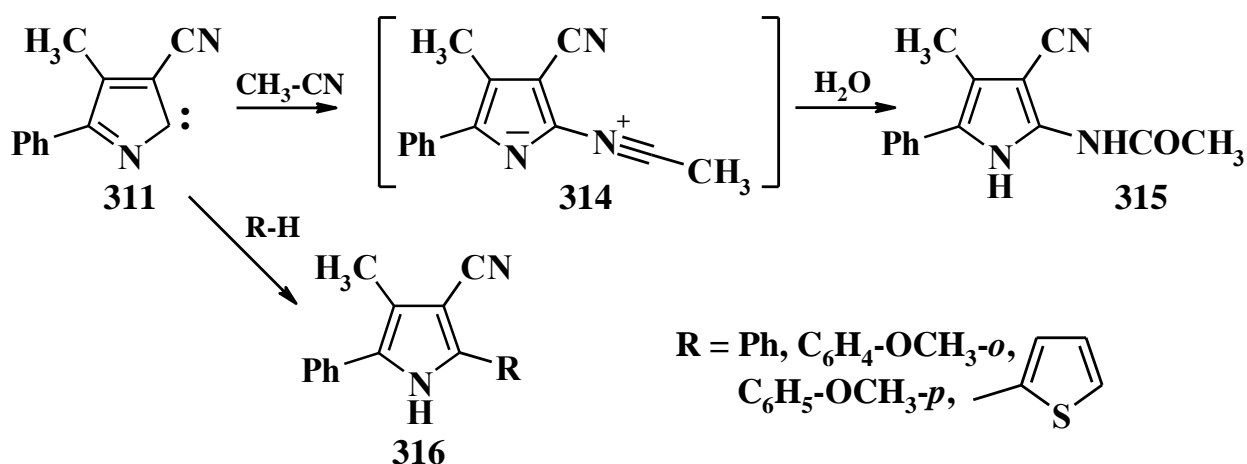
A $R^1 = CH_3$, $R^2 = COOEt$; 30 мин.

B $R^1 = Ph$, $R^2 = CN$; 15 мин.

Для 2-дiazопирролов при фотолизе наблюдается образование только карбена, находящегося в синглетном состоянии. Так, фоторазложение производных 2-дiazопиррола **33** в метаноле во всех случаях приводит к карбену **311**, который вступает в реакцию внедрения с образованием метокси- (**312**) и гидроксиметильного производного (**313**). Продуктов дездиазотирования не было обнаружено. Тот же результат получен и при фотолизе соответствующего диметилтриазена.



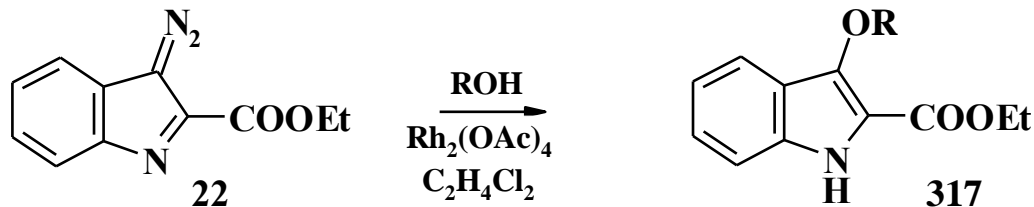
Карбен **311** в ацетонитриле превращается в илид **314**, гидролизующийся в производное ацетамида **315**. Фотолиз в бензоле, анизоле и тиофене приводит к соответствующим 2-арил- или 2-тиенилпроизводным **316**.



Образование *орто*- и *пара*-изомеров **316**, также как и образование α -тиенильного производного, согласуется с электрофильным направлением реакции синглетного карбена [181].

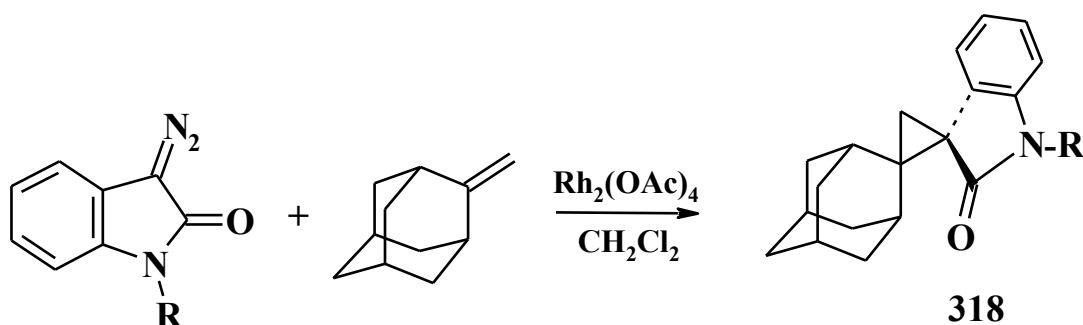
Таким образом, природа заместителя в значительной степени оказывает влияние на направление фотохимической реакции, способствуя формированию синглетного или триплетного состояния образующегося карбена. В апротонных растворителях при наличии активного азосоставляющего компонента реакция азосочетания не идет.

Катализ солями родия при разложении 3-диазоиндолов (**22**) в спиртах дает [250] соответствующие алкоксипроизводные **317**.



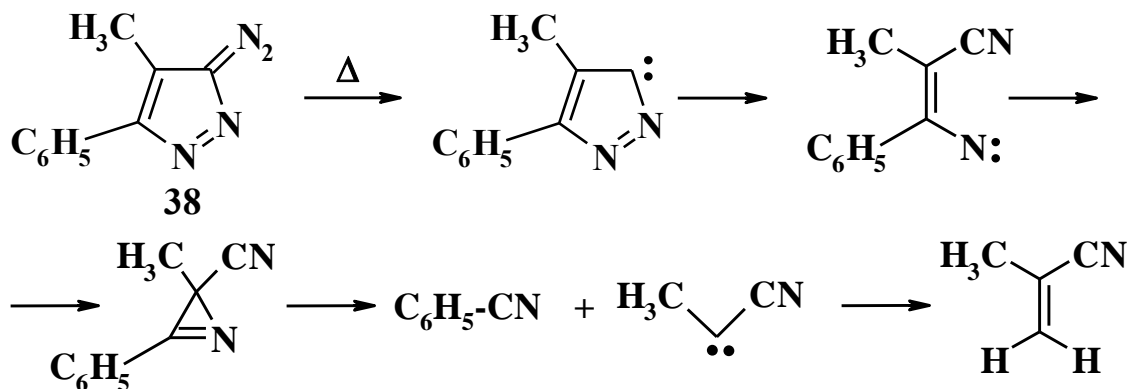
$\text{R} = \text{CH}_3; \text{CH}_2\text{Ph}; \text{CH}_2\text{COOEt}; \text{-(CH}_2\text{)}_3\text{Br}; \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{Si(OCH}_3\text{)}_3;$
 $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{SO}_2\text{CH}_3; \text{CN}; \text{COCH}_3; \text{Ph}$

Реакция также протекает с фенолом и уксусной кислотой, но с этаноламином и амидом гидроксиуксусной кислоты не удалось выделить соответствующих производных.

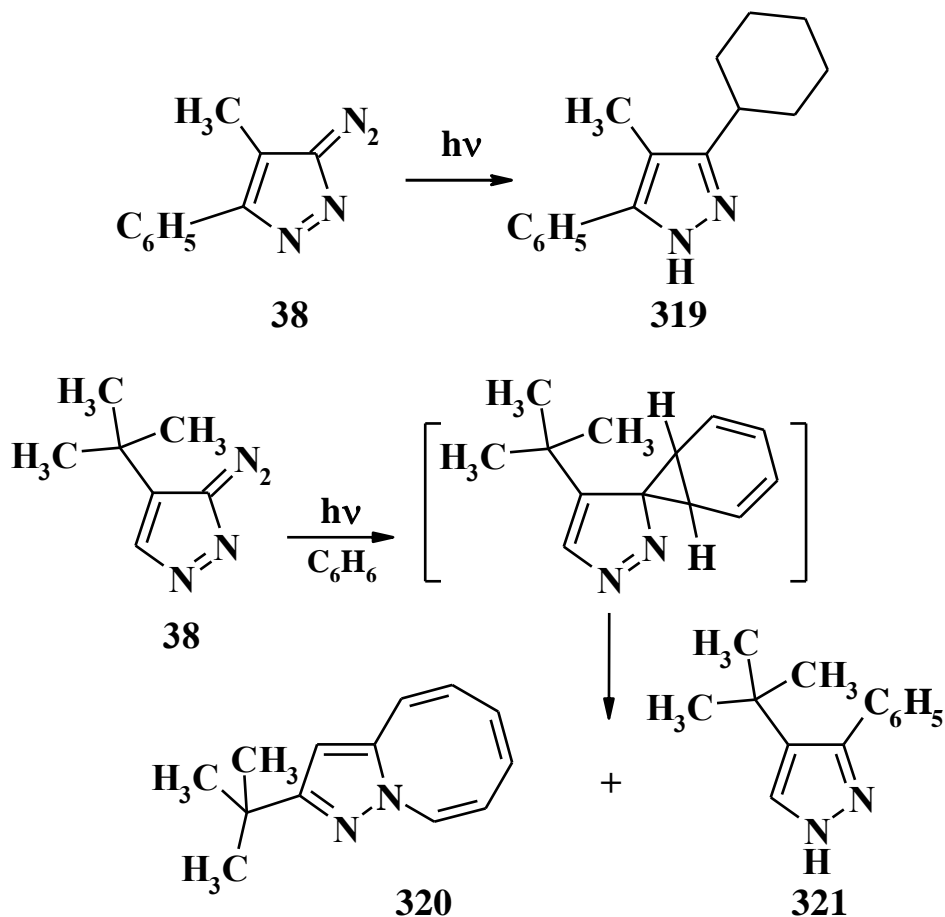


Взаимодействие 3-дiazоиндол-2-она с метиленадамантаном при катализе диацетатом родия приводит к циклопропилспиросоединению **318** [251]. Аналогично идет реакция с 1,7,7-триметил-2-метиленибцикло[2,2,1]гептаном и (1*S*)-(-)- β -пиненом с получением соответствующих циклопропилспиросоединений [252].

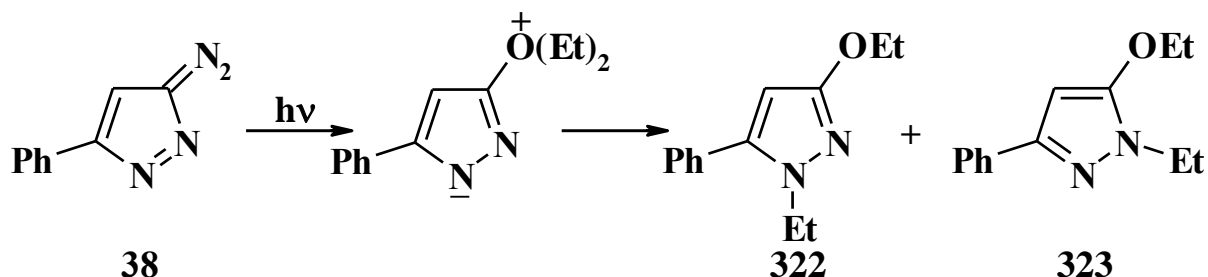
Необычный результат был получен [253] при пиролизе (250 °C, 60 ммHg) производных 3-дiazопиразола (**38**):



Из реакционной массы был выделен бензонитрил и метилакрилонитрил. Авторы объясняют это тем, что пиразольный карбен превращается в нитрен. Структуры карбена и нитрена рассмотрены в [254]. Фотолиз в циклогексане дает обычный для карбенов результат, образуется циклогексильное производное **319**:

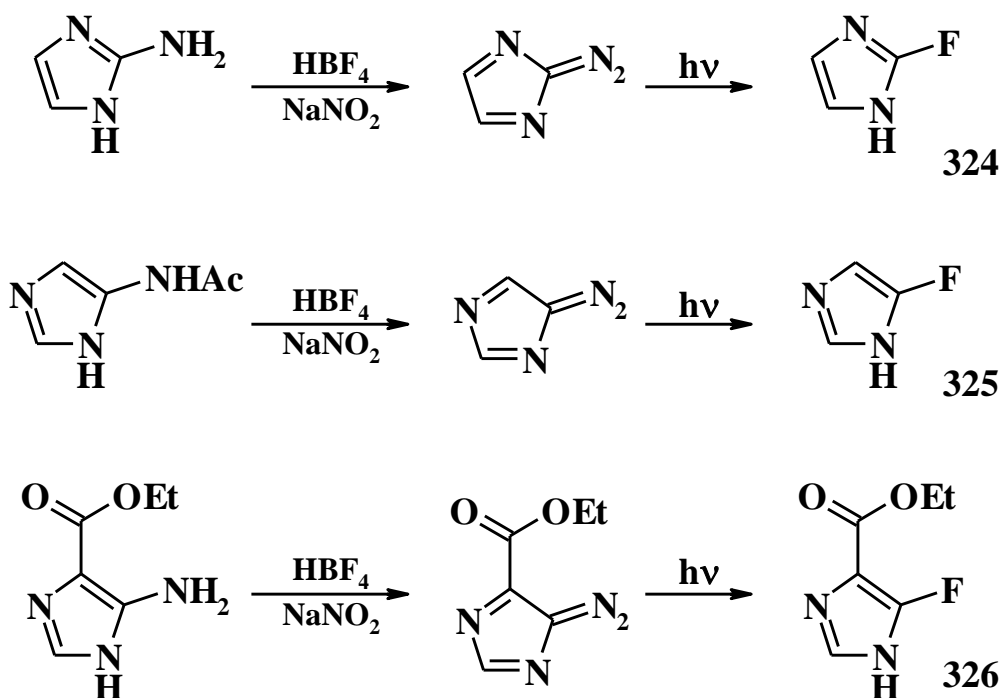


При фотолизе *трет*-бутильного диазопиразола **38** в бензоле образуется смесь продуктов: 2-*трет*-бутилпиразоло[3,2-а]азоцин **320** (10 %) и 4-фенил-5-*трет*-бутилпиразол **321** (90 %). В случае 5-фенил-3-диазопиразола фотолиз в диэтиловом эфире приводит к соответствующим 3-этоксипроизводным **322** и **323**. Как видно из схемы, при этом также наблюдается этилирование атомов азота пиразольного цикла:



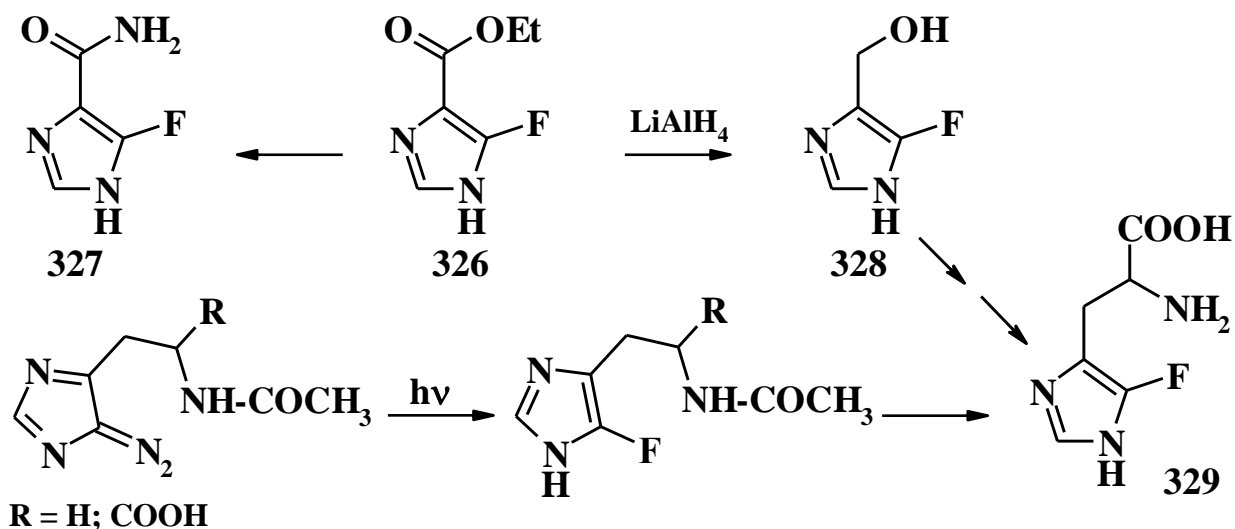
Кроме того, 3-диазопиразолы могут вступать в реакцию циклоприсоединения в качестве диполярофилов.

Аналогично диазопирролам, диазоиндолам и диазопиразолам производные диазоимидазола при фотолизе или термолизе разлагаются до карбенов. Квантово-химический расчет ИК-спектров и полученных реальных спектров в аргонной матрице показывает, что при фотолизе образующиеся из 2- и 4-диазоимидазола карбены имеют синглетное состояние [255]. Экспериментально показано [256], что при фотолизе 2- и 4-диазоимидазолов образуются соответствующие фторимидазолы. Диазотирование проводили в борфтористоводородной кислоте, и раствор подвергали облучению ртутной лампой.

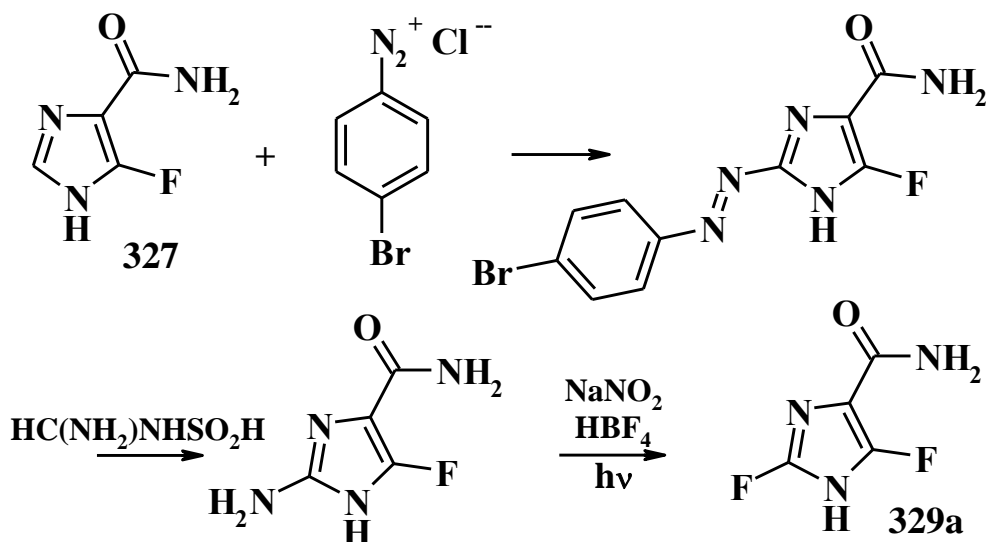


Из эфира **326** с помощью восстановления LiAlH_4 получено гидроксиметильное производное **328**, которое обычными приемами было превращено в

D,L-5-фторгистидин **329**. Соединение **329** более прочно связывается с гистидинаминолизой, чем сам *D,L*-гистидин.

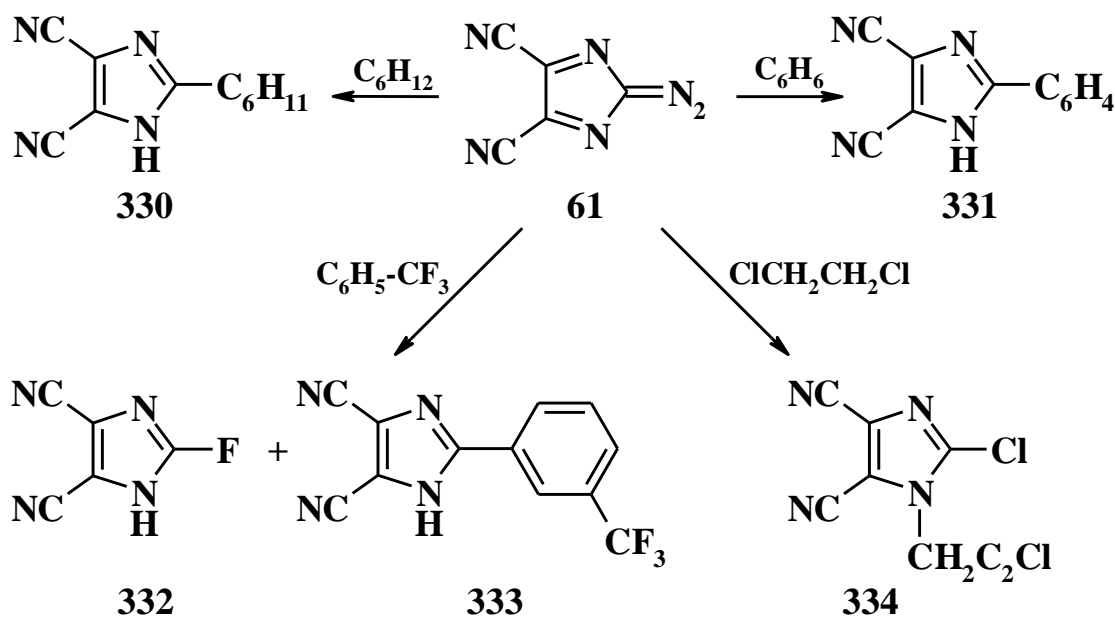


Соединение **325** и ацетильное производное **329** синтезировали при фотолизе соответствующего диазосоединения [257]. Получение имидазола **327** приведено также в работе [258], азосочетание данного вещества с фенилдиазоний хлоридом, последующее восстановление азосоединения до аминопроизводного, диазотирование и фотолиз приводит к получению 2,5-дифторимидазол-4-кабоксамида **329a**.

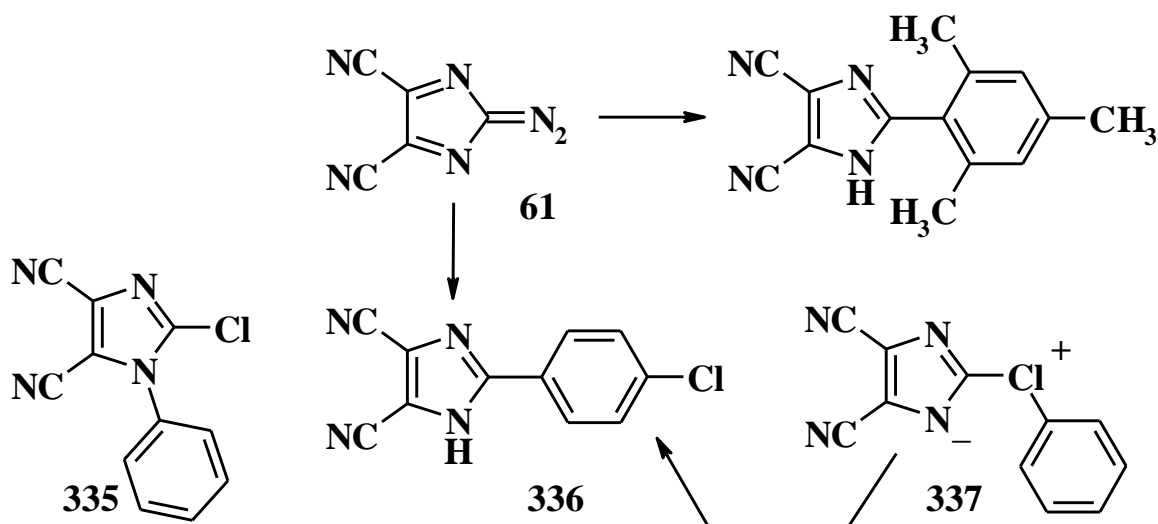


Аналогично синтезирован этиловый эфир 2,5-дифторимидазол-4-карбоновой кислоты, из которого аммонолизом также был получен продукт **329a** [258]. При диазотировании аминимидазолов бутилнитритом в 48 % борфтористоводородной кислоте и фотолизе в присутствии 1-бутил-3-метилимидазольный гексафторфосфата также образуются соединения **325** и **326** [259]. Авторы считают, что реакция идет по ионному механизму. Однако известно, что ион фтора очень сильно гидратирован и при взаимодействии карбокатиона с ним обычно образуются гидроксисоединения.

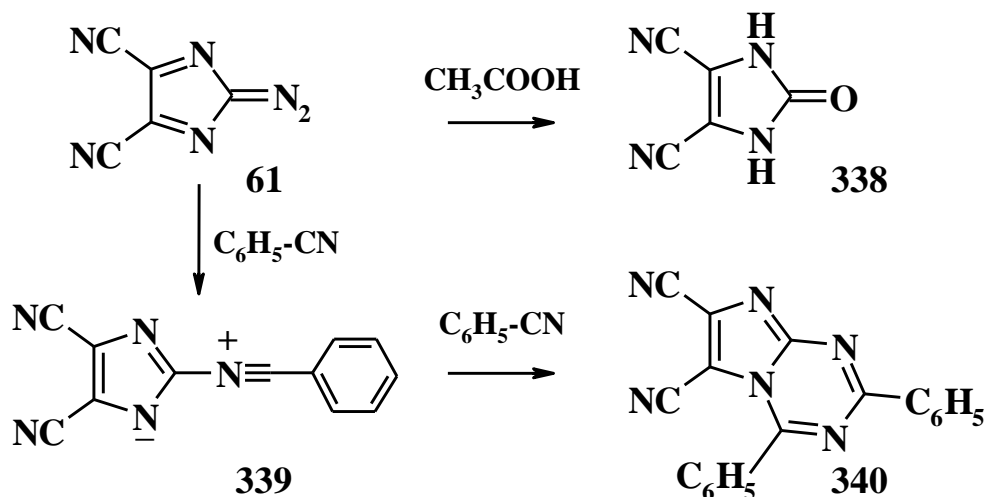
Как отмечалось ранее, 4,5-дицианоимдазолдiazоний хлорид вступает в реакцию циклоприсоединения в качестве диенофила. Однако уже 2-диазо-4,5-дицианоимдазол (**61**) способен при термоллизе к реакциям разложения до карбенов [94]. При кипячении в соответствующем растворителе образуются продукты реакции внедрения. Так, кипячение в циклогексане дает 2-циклогексил-4,5-дицианоимдазол (**330**), в бензоле – 2-фенильное производное **331**. Взаимодействие **61** [260] с [60]фуллереном при кипячении в бензоле дает продукт монозамещения в одном из бензольных колец фуллереновой сферы типа соединения **331**. Циклопропильного производного или соединения с раскрытием бензольного кольца в фуллерене с помощью спектров ^{13}C ЯМР не было обнаружено. Атаке образующегося из diaзосоединения **61** карбена подвергается, в первую очередь, фуллереновая сфера, а не бензол. В отличие от карбенов алифатического ряда сшивки двух фуллереновых сфер также не происходило. Авторы заключают, что обнаружен новый метод функционализации [60]фуллерена. Наличие двух нитрильных групп в имидазольном ядре может позволить синтезировать широкий ряд гетероциклических производных фуллерена, которые могут обладать биологической активностью.



При кипячении **61** в бензотрифториде из реакционной массы выделены 2-фтор-4,5-дицианоимдазол (**332**) и 2-*m*-трифторметилфенил-4,5-дицианоимдазол (**333**). В дихлорэтаноле происходит замещение диазогруппы на хлор и одновременное алкилирование одного из атомов азота, при этом образуется 1-(β-хлорэтил)-2-хлор-4,5-дицианоимдазол (**334**). Более сложная картина наблюдается в реакции с хлорбензолом. Нагревание в хлорбензоле дает три продукта – 1-фенил-2-хлор-4,5-дицианоимдазол (**335**), 2-(*n*-хлорфенил)-4,5-дицианоимдазол (**336**) и илид **337**. Последнее соединение может превращаться в имидазол **336**. При кипячении в мезитиле [261] также образуется арильное производное, но нет продуктов замещения по метильной группе.



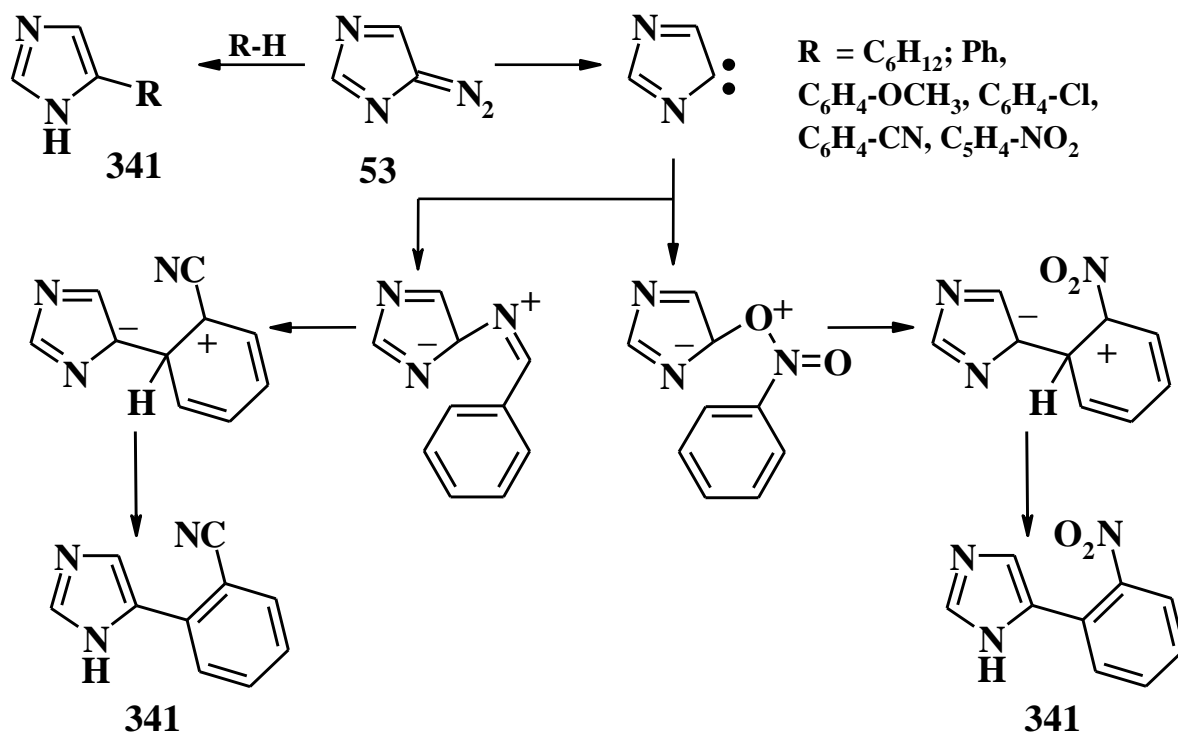
Разложение соединения **61** [262] в уксусной кислоте приводит к имидазолону-2 (**338**), в бензонитриле – вначале к илиду **339**, который вновь реагирует с бензонитрилом, давая имидазотриазин **340**.



Устойчивость **61** в твердом виде невелика, но значительно увеличивается в кристаллическом 18-краун-6-комплексе. Авторами была изучена кинетика разложения **61** в уксусной кислоте в интервале температур от 77,64 до 109,7 °С, константа скорости первого порядка $k \times 10^4, \text{с}^{-1}$ возрастает от 1,09 до 35,0, найдены активационные параметры реакции: $E_a = 28,1 \pm 0,5$ ккал/моль (117 ± 2 кДж/моль); $\Delta H^\ddagger = 27,4 \pm 0,5$ ккал/моль (114 ± 2 кДж/моль); $\Delta S^\ddagger = 1,4 \pm 1,4$ эВ. Показана малая чувствительность реакции к природе растворителя.

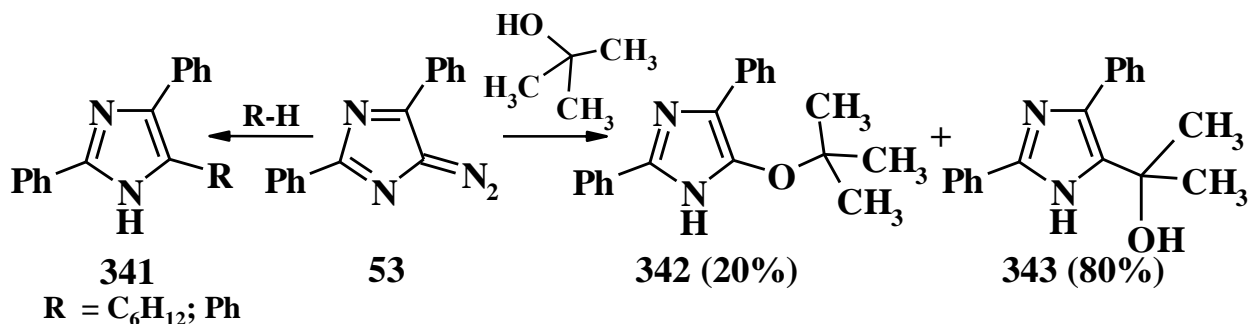
Как отмечалось, 5-диазоимидазолы **53** также имеют возможность при фотолизе или термолизе давать карбены. На примере незамещенного 5-диазоимидазола при термолизе и фотолизе в циклогексане, бензоле и мезитиле показано, что образуются соответствующие продукты присоединения **341** по пятому положению имидазольного цикла [263]. В случае замещенных производных бензола (кумол и анизол) образуется смесь соединений **341** с преобладанием *o*-изомера (5 : 3). В случае бензотрифторида в основном был

выделен *m*-изомер (84 %). В отличие от 4,5-дициано-2-диазоимидазола **61** реакции внедрения по С-Н или по С-Ф связи боковой цепи не наблюдалось. В случае хлорбензола основным продуктом является *n*-изомер. Авторы объясняют это тем, что в качестве промежуточного продукта образуется илид [263]. Подтверждением данного механизма служит то, что были выделены незначительные количества 1-фенил-5-хлоримидазола и 5-хлоримидазола.



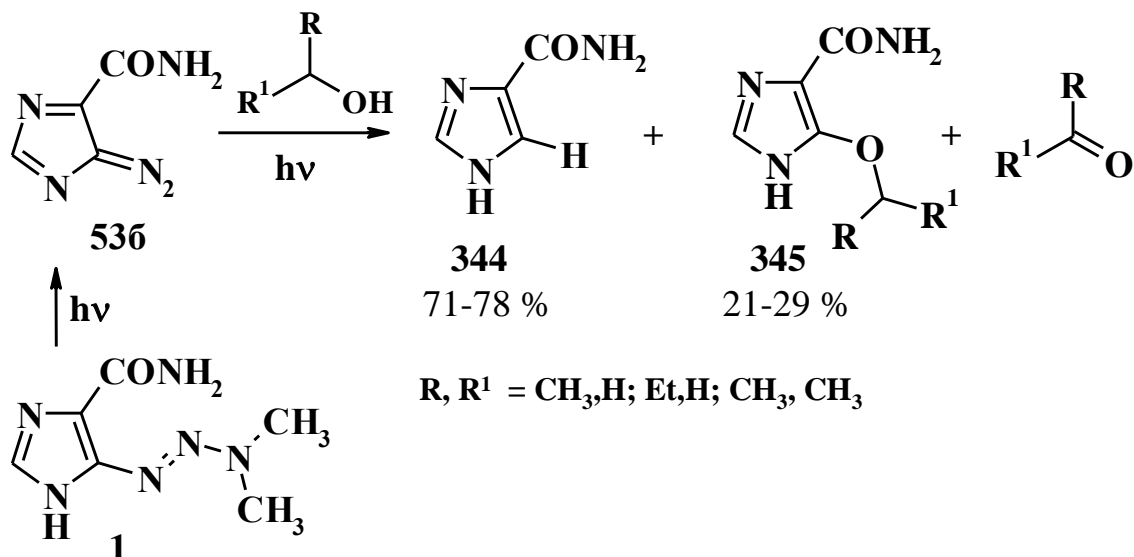
Необычно высокое содержание *o*-изомера при реакциях с бензонитрилом (*o*- 49 %, *m*- 51 %) и нитробензолом (*o*- 61 %, *m*- 27 %, *n*- 11 %) объясняется тем, что карбен, в первую очередь, атакует атом азота бензонитрила и атом кислорода нитрогруппы в молекуле нитробензола. Образующиеся илиды претерпевают перегруппировку с последующей ароматизацией циклов.

Также по карбеновому механизму происходит термолиз и фотолиз 5-диазо-2,4-дифенилимидазола (**53**) [264] в циклогексане, бензоле и *трет*-бутиловом спирте. Аналогичная реакция при кипячении в бензоле идет и с 5-диазо-4-нитроимидазолом [265].



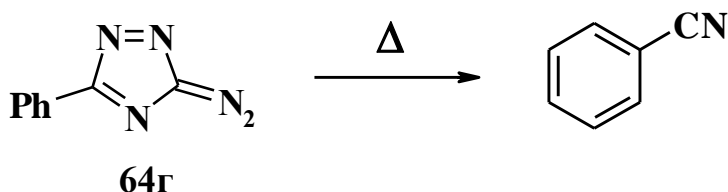
Следует отметить, что основным продуктом при термолизе в *трет*-бутаноле является соединение **343**. Термолиз и фотолиз в спиртах дакарбази-

на (1) приводит к 5-дiazоимидазол-4-карбоксамиду (536) [264], который превращается в карбен и дает с выходом 70 % продукты дезалкилирования 344 алкоксисоединения 345, спирт превращается в альдегид или кетон. Термолиз 536 в с ацетатом родия в метаноле приводит лишь к 2-азагипоксантину 55 [266].

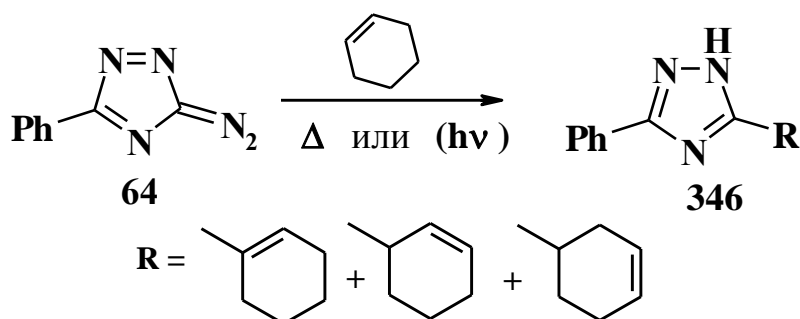


При фотолизе соединения 536 при 77 °С записан спектр ЭПР [267]. Таким образом, образующийся карбен имеет триплетное состояние.

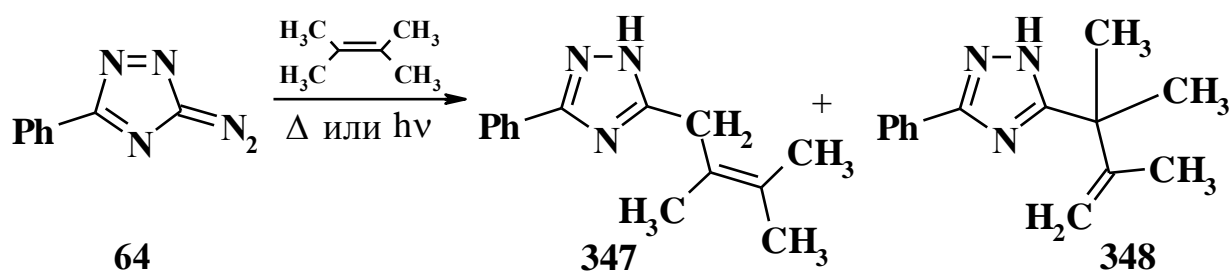
Флеш-вакуумный пиролиз приводит к разложению 5-фенил-3-дiazо-1,2,4-триазола 64г до бензонитрила [268].



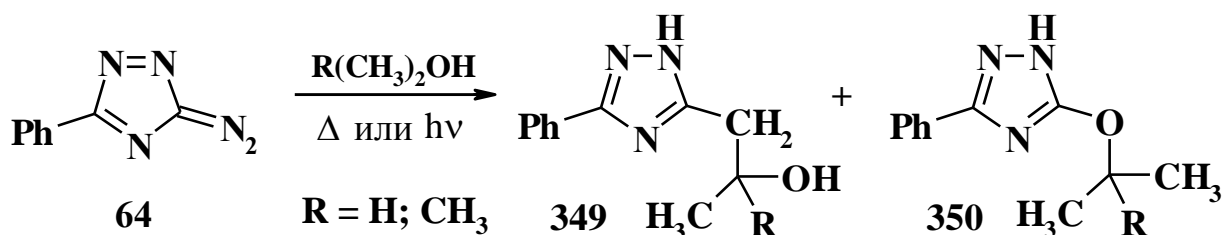
Термолиз и фотолиз 3-дiazо-1,2,4-триазола 64г в циклогексене дает смесь 3-(2-, 3-, 4-циклогексенил)-5-фенил-1,2,4-триазолов 346 [268].



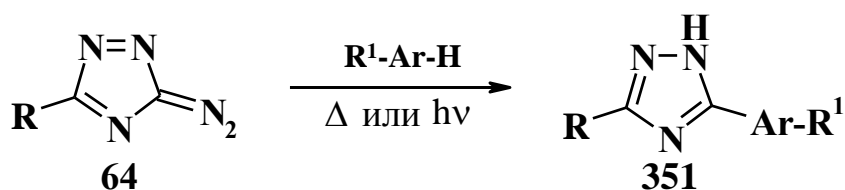
Термическое разложение в 2,3-диметил-2-бутене приводит к смеси соединений 347 и 348 [268]. Соединение 348 может образовываться в результате атаки карбена по двойной связи 2,3-диметилбутена-2, давая промежуточный циклопропан, который далее превращается в 348.



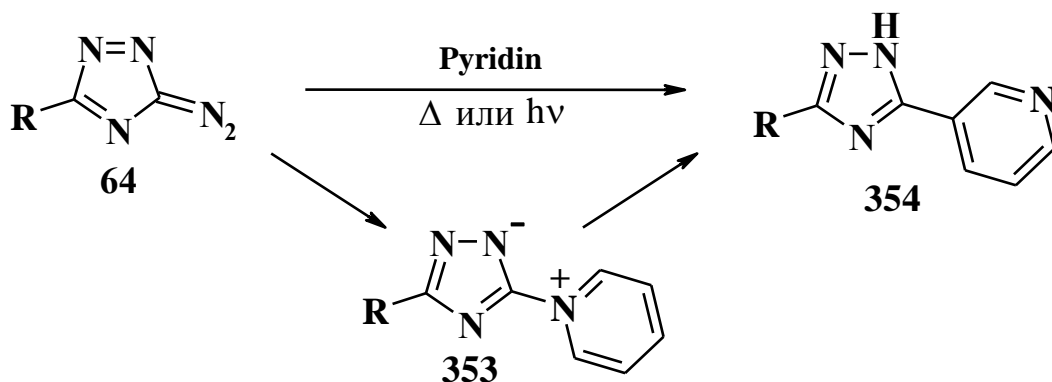
Аналогично диазоимидазолкарбоксамиду **536**, с *трет*-бутиловым спиртом и 2-пропанолом реагирует 3-дiazотриазол **64г** с образованием производных **349** и **350** с сопоставимыми выходами при карбеновом внедрении по C–H связи и нуклеофильном замещении, соответственно [268].

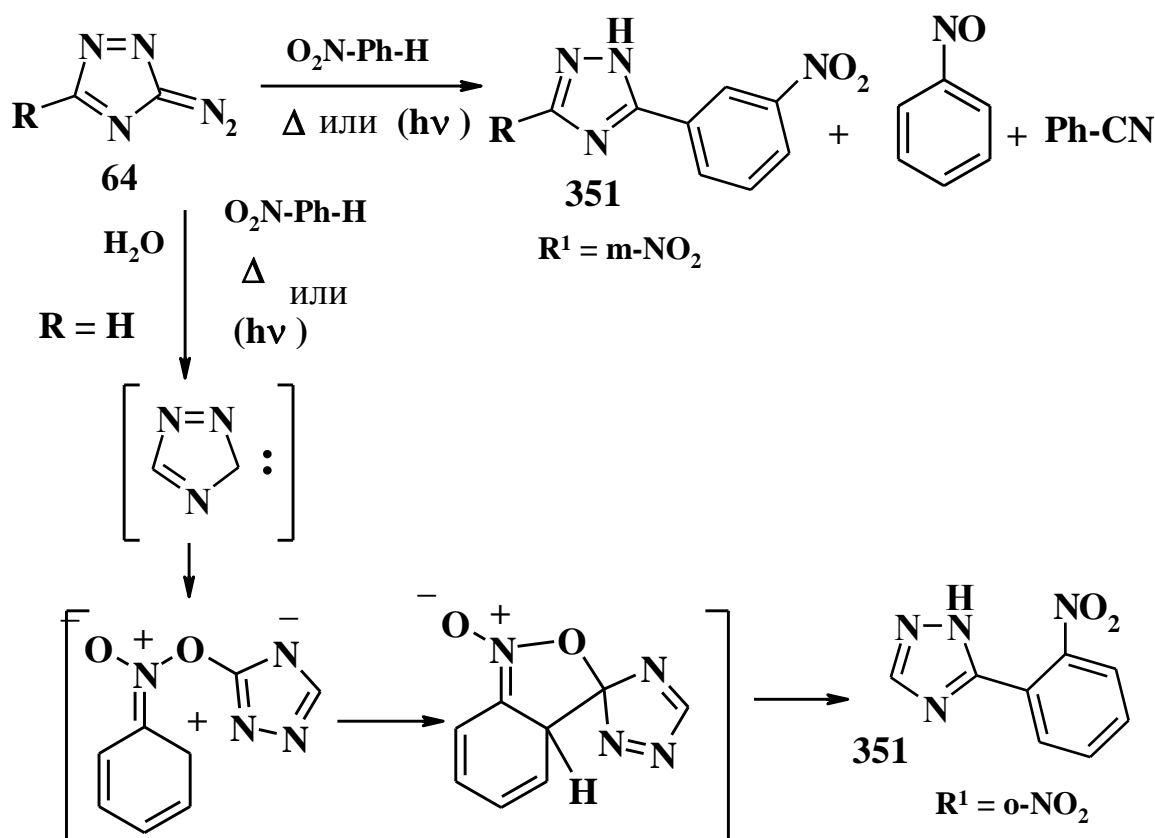


В случае 2-пропанола также наблюдался окислительно-восстановительный процесс, приводящий к получению незамещенного триазола и ацетона. Кроме того, сообщалось о том, что 3-дiazотриазол **64з** ($\text{R} = \text{COOH}$) окисляет первичные и вторичные спирты до соответствующих альдегидов и кетонов [269]. Термолиз и фотолиз 3-дiazо-1,2,4-триазолов **64** в производных бензола дает соответствующие 3-арил-1,2,4-триазолы **351**, продукты с увеличением цикла не образуются [233, 268, 269].



Сильные электроноакцепторные группы в арильном цикле препятствуют образованию илидов, поэтому преимущественно наблюдается образование продуктов *мета*-замещения.





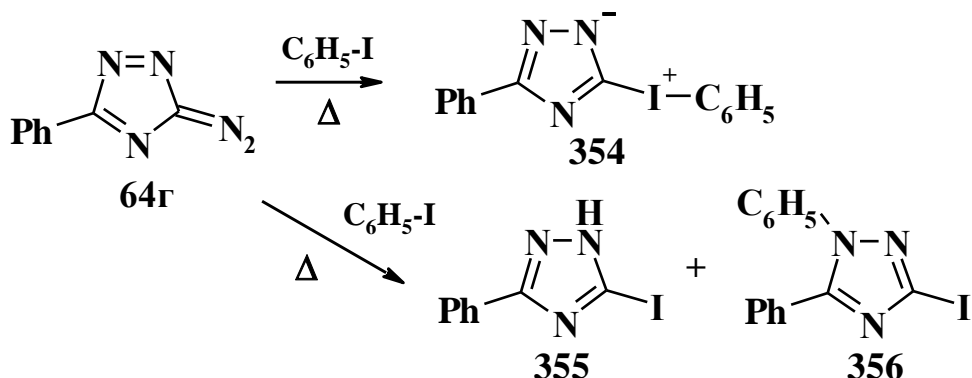
Пиридин замещается по β -положению, так как его кольцевой атом азота ведет себя как электроноакцепторный заместитель, однако в данном случае наблюдается образования илида **353** [268]. В незамещенном диазотриазоле **64a** ($\text{R} = \text{H}$) с ростом температуры отмечено образование α -продукта. В отличие от других арильных производных, содержащих электроноакцепторные заместители, при термоллизе и фотоллизе в водном нитробензоле незамещенный 3-диазотриазол **64a** дает продукт *орто*-замещения **351** ($\text{R}^1 = o\text{-NO}_2$), аналогично 5-диазоимидазолу. Присоединение карбена к нитрогруппе, по мнению автора, приводит к нуклеофильной атаке бензольного цикла и последующей перегруппировке в соединение **351**. В безводном нитробензоле в случае диазотриазола **64г** реакция идет по обычному пути с получением *мета*-замещенного продукта **351** ($\text{R}^1 = m\text{-NO}_2$).

Однако одновременно идет и реакция разложения продукта присоединения карбена по атому кислорода нитрогруппы с получением нитрозобензола, бензонитрила, оксида углерода и азота. Выход нитрозобензола высокий, и данный метод может служить способом получения производных нитрозобензола.

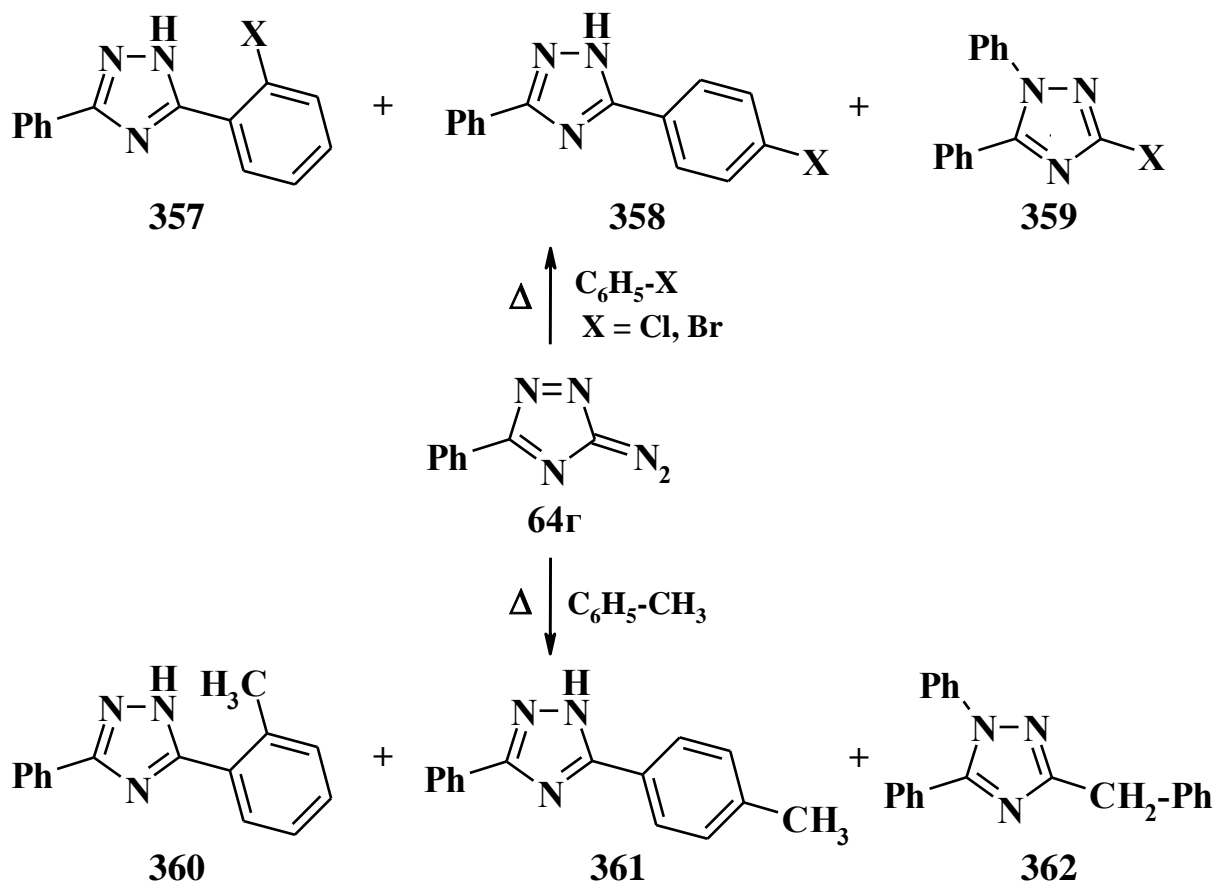
При термоллизе в производных бензола реакция становится менее селективной по мере увеличения температуры. Вероятно, по мнению автора, при этом уменьшается сольватирование карбена.

В отличие от приведенных производных бензола взаимодействие диазотриазола **64г** при термоллизе в йодбензоле дает совершенно другие результаты. Наблюдалось образование илида **354**, и были выделены 3-иод-5-фенил-1,2,4-триазол (**355**) и 1,5-дифенил-3-иод-1,2,4-триазол (**356**) без обычных

продуктов замещения [268]. В данном случае возможна реакция промежуточно образующегося карбена как в триплетном, так и в синглетном состоянии.

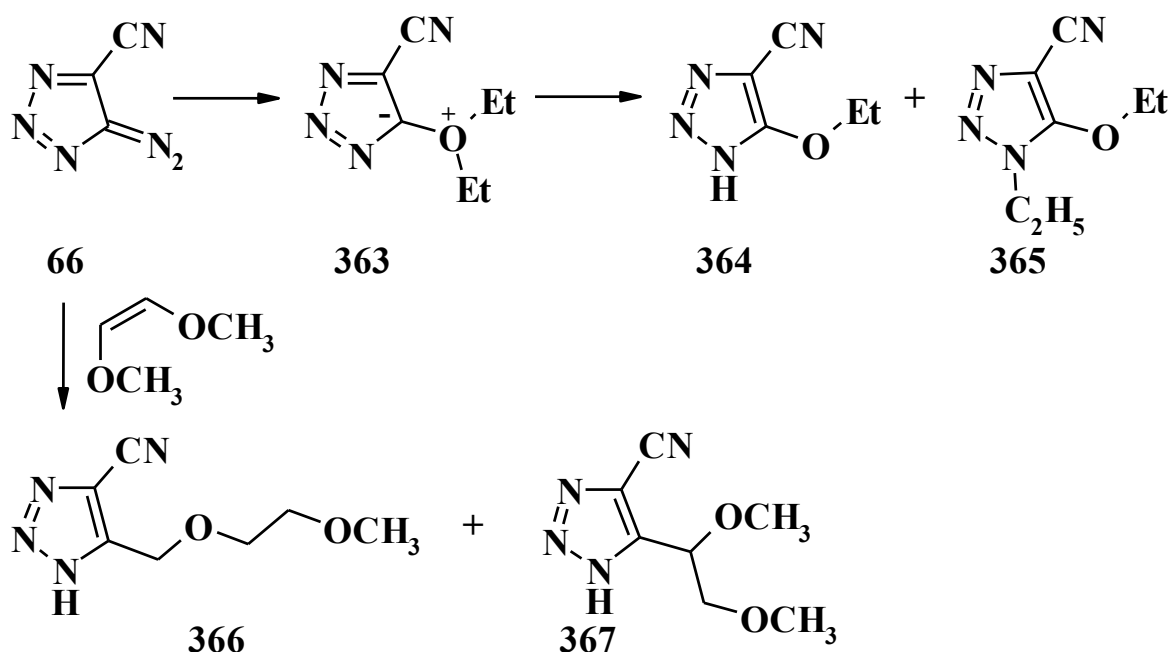


Однако термоллиз **64Г** в хлорбензоле, бромбензоле и толуоле приводит к смеси соединений **357–359**, **360–362** – продуктов реакций, однозначно характерных для синглетного карбена [270]:



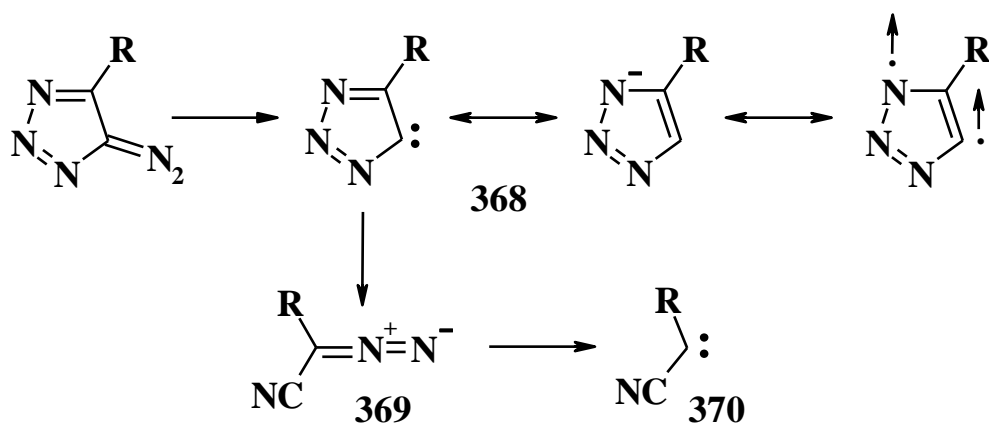
Таким образом, 3-дiazотриазолы **64** склонны к образованию при термоллизе или фотолизе карбенов, находящихся как в триплетном, так и в синглетном состоянии.

Термоллиз и фотолиз замещенных 5-дiazо-1,2,3-триазолов **66** дает сложные смеси, из которых иногда невозможно выделить и идентифицировать отдельные компоненты [271–273].



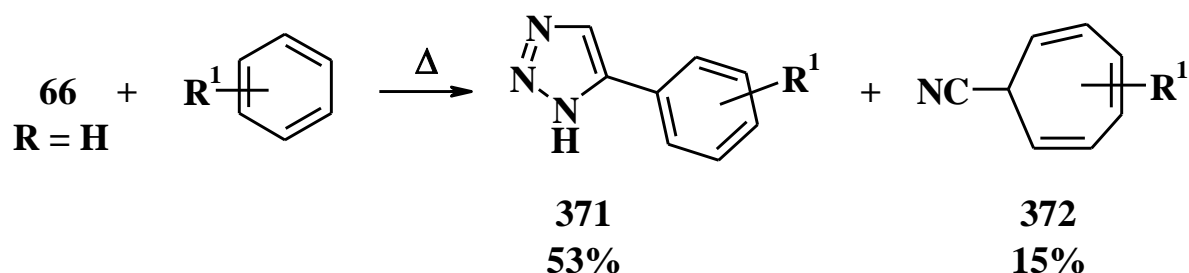
Однако позднее было показано, что 4-циано-5-дiazотриазол **66** ($R=\text{CN}$) реагирует при термолитическом разложении с диэтиловым эфиром с образованием илида **363**, который превращается в соединения **364** и **365** [271].

В реакции с 1,2-диметоксиэтиленом при внедрении триазилидена в одинарную C–H или двойную C=C связи были получены с сопоставимыми выходами соединения **366** и **367** [271]. В реакции с 2-пропанолом 5-дiazо-4-фенилтриазол **66** ($R=\text{Ph}$) проявляет себя также, как 2-дiazо-4,5-дицианоимидазол, давая 4-фенил-1,2,3-триазол и ацетон [271]. Таким образом, термическое или фотолитическое разложение 4-дiazо-1,2,3-триазолов может приводить к соответствующим триазилиденам (**368**).

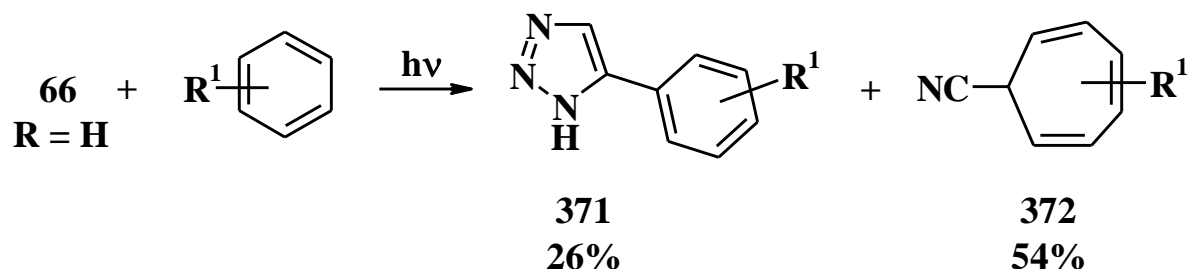


Особенностью данного гетероцикла является то, что карбены **368** могут принимать участие в двух различных конкурирующих процессах [273]. Основным процессом при фотолитическом разложении является раскрытие цикла с образованием диазоацетонитрилов **369**, которые превращаются в цианокарбены **370** при отщеплении азота.

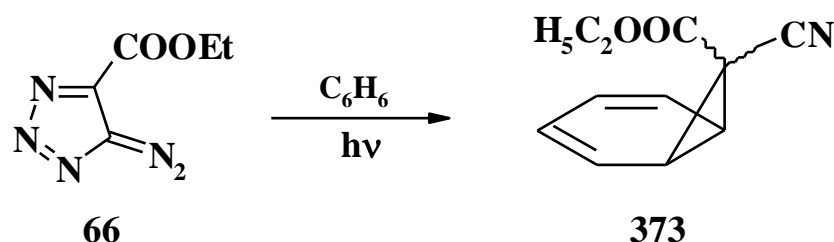
При кипячении **66** ($R=\text{H}$) в бензоле были выделены соединения **372** и **373** в соотношении 3,5 : 1 [273].



Однако при фотолизе соотношение выходов продуктов изменяется на обратное:



Фотолиз этилового эфира 5-диазо-1,2,3-триазолкарбоновой кислоты приводит только к смеси норкардиенов **373** [273].



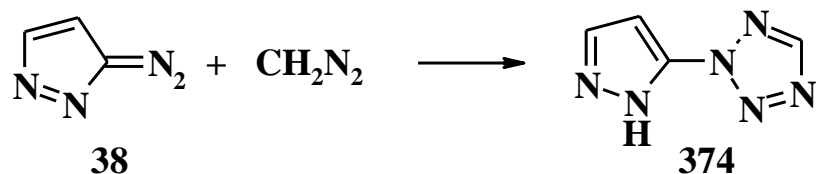
При термолизе, в основном, образуются продукты ароматического замещения, тогда как при фотолизе происходит разрыв кольца триазилидиенов. Это можно объяснить тем, что при фотолизе образуется более возбужденный карбен, который облегчает разрыв кольца и имеет короткое время жизни, не позволяющее ему вступать в реакцию с молекулами растворителя. При термолизе растворитель имеет больше возможности “перехватить” карбен из-за более длительного времени жизни и увеличенной растворимости диазосоединения при повышенной температуре.

Таким образом, диазопирролы, диазоиндолы и диазоазолы могут разлагаться при термолизе и фотолизе подобно алифатическим диазосоединениям, давая карбены способные участвовать в реакциях [1+2]-циклоприсоединения, внедрения даже по C–F связи бензотрифторида или замещения ароматического цикла. Четких закономерностей образования карбена в синглетном или триплетном состоянии выведено не было. О состоянии карбена судят по результатам взаимодействия с реагентами либо с растворителем.

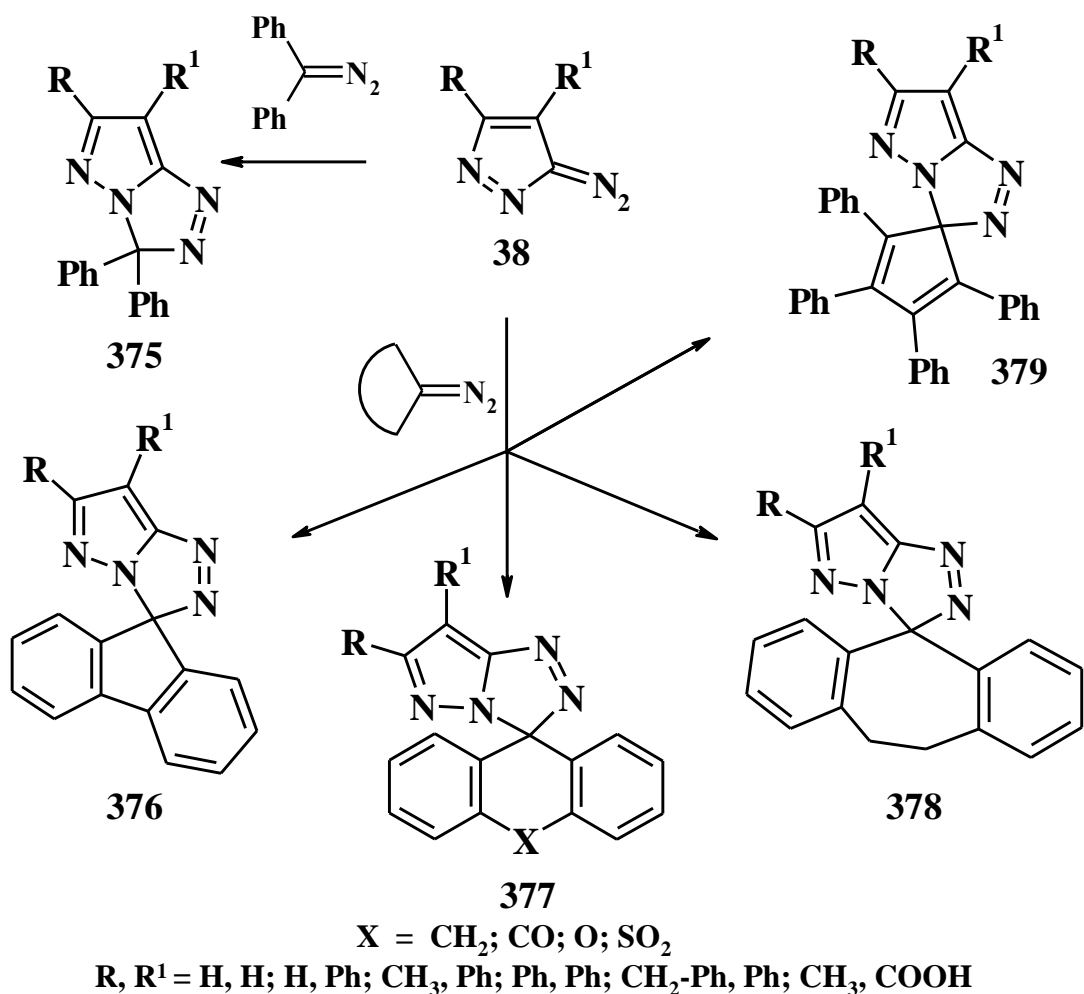
5.2. Реакции диазоазолов с диполярофилами

Гетероциклические диазосоединения могут также проявлять себя как диполи в реакциях циклоприсоединения с диполярофилами. Отдельно будет рассмотрено взаимодействие с изоцианатами, в результате которого был получен противоопухолевый препарат темозоломид (Темодал).

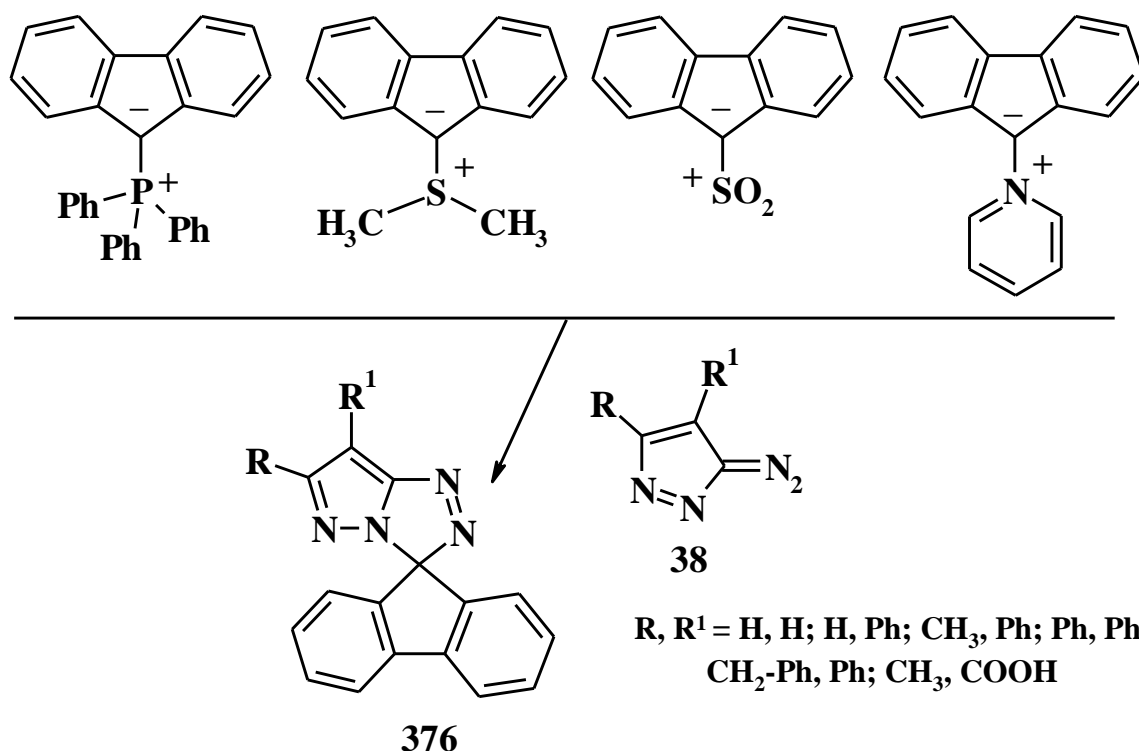
Так, 3-диазопиразол (**38**) реагирует с диазометаном, давая 3-пиразолил-2-тетразол (**374**) [274, 275]:



С алифатическими или карбоциклическими диазосоединениями (**375**) при нагревании в хлористом метиле пиразолы **38** реагируют как диполи [275–277]. Алифатические диазосоединения в процессе реакции дают карбены, которые и вступают с ними во взаимодействие, давая с умеренными выходами пиразолотриазолы **375–379**:

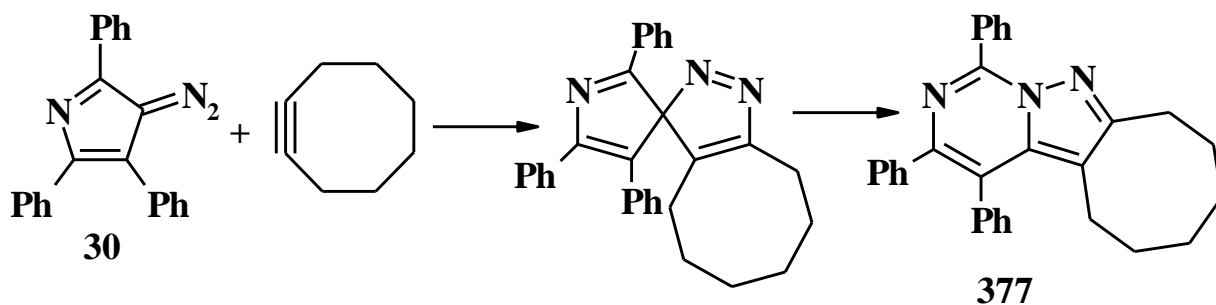


Авторы считают, что в данном случае происходит реакция [7+1]-циклоприсоединения.

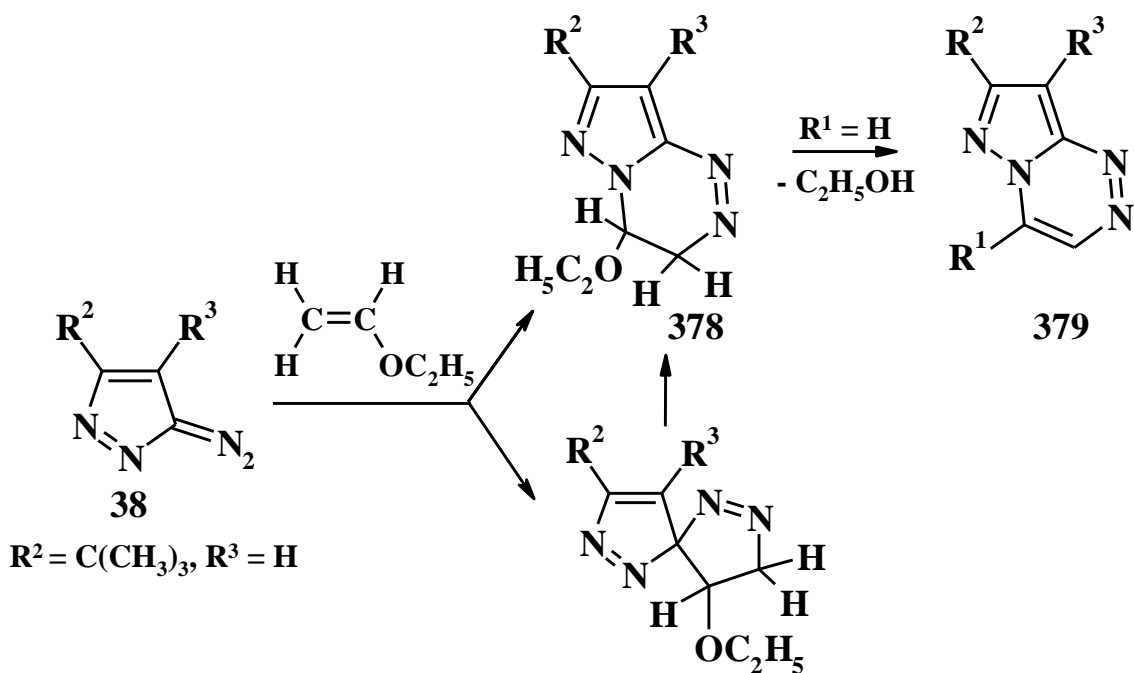


С теми же самыми алифатическими и карбоциклическими диазосоединениями аналогично реагирует и 3-диазоиндазол, но в последнем случае циклоприсоединение уже может быть классифицировано как [11+1]. Подобно диазофлюорену с соединением **38** в реакцию [7+1]-циклоприсоединения вступают и илиды флюорена, давая соединение **376** [275–277]. При этом выход целевого продукта колеблется от 10 до 50 %.

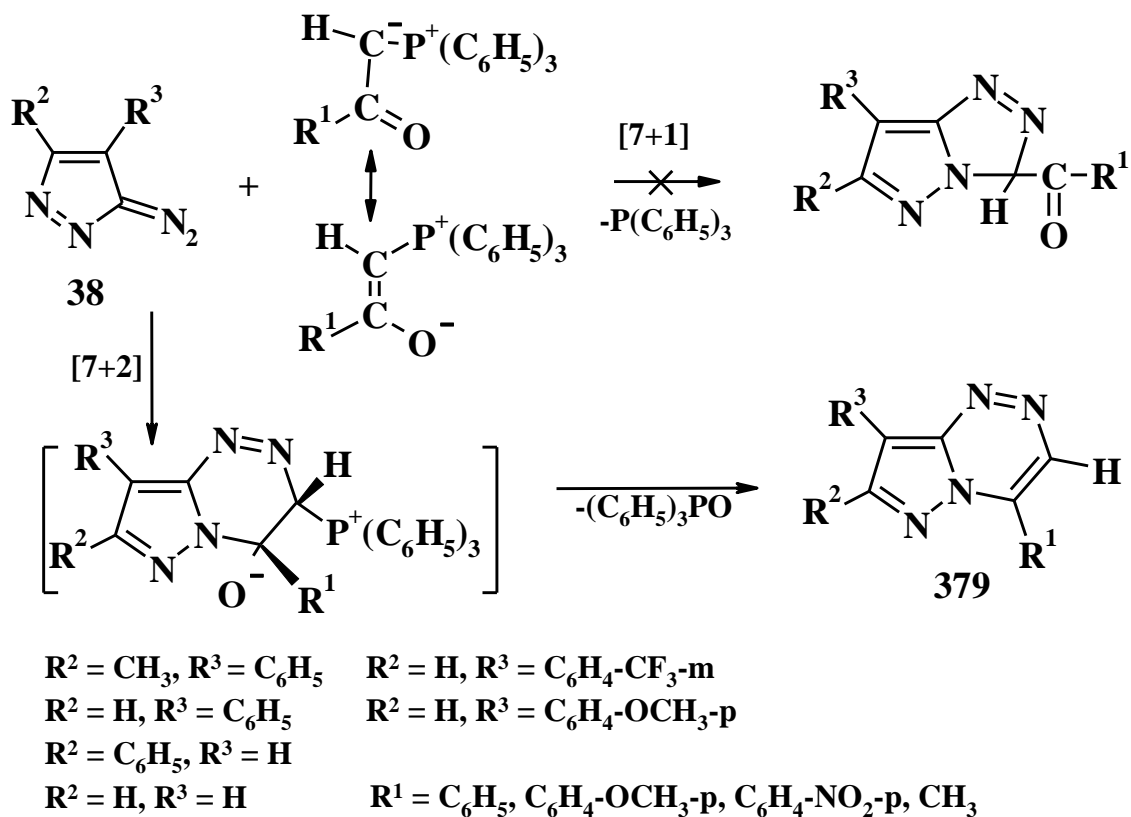
Реакция 3-диазо-2,4,5-трифенилпиррола (**30**) с циклооктином является единственным примером реакции циклоприсоединения в этом ряду и приводит к получению диазаиндолизина **377**, которое происходит через образование неустойчивого спироциклического аддукта, являющегося продуктом [3+2]-циклоприсоединения, с последующей [1,5]-сигматропной перегруппировкой [278].



Диазоазолы вступают в реакцию циклоприсоединения с электронобогатыми олефинами. Так, 5-*трет*-бутил-3-диазопиразол (**38**) вступает в реакцию циклоприсоединения при 0 °С с этилвиниловым эфиром. При отщеплении этанола образуется 7-*трет*-бутилпиразоло[3,2-*c*]1,2,4-триазин (**379**).

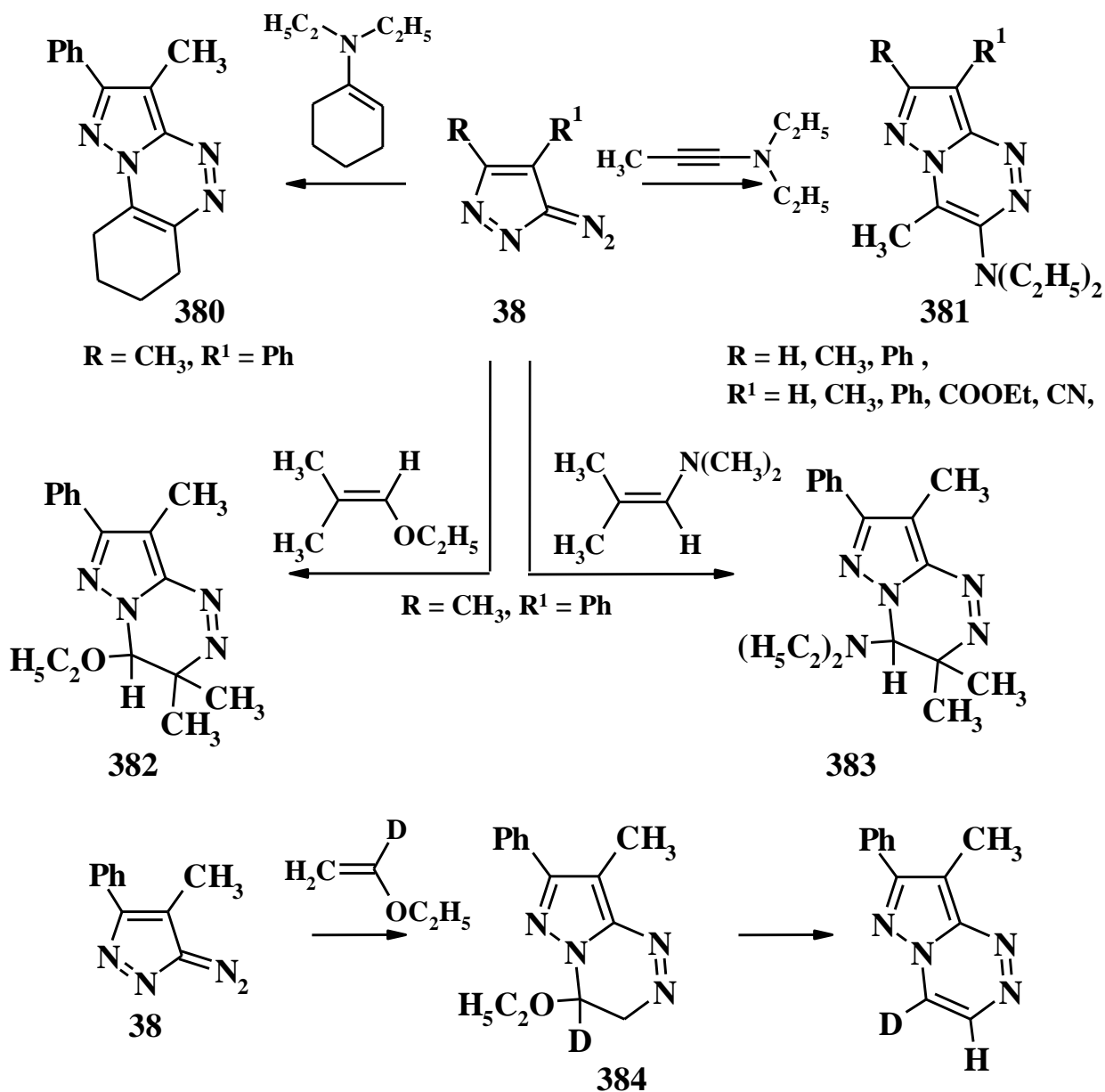


Авторы [253] отмечают, что возможно это 1,4-циклоприсоединение, приводящее к образованию **378**, либо 1,3-циклоприсоединение, дающее спироциклосоединение с последующей 1,5-перегруппировкой. Помимо *трет*-бутилдиазопиразола **38** большой ряд 3-дiazопиразолов вступает в реакцию циклоприсоединения при взаимодействии с 1-ацил(трифенилфосфоний)-метинидами, которые выступают в качестве диполярофила [279].

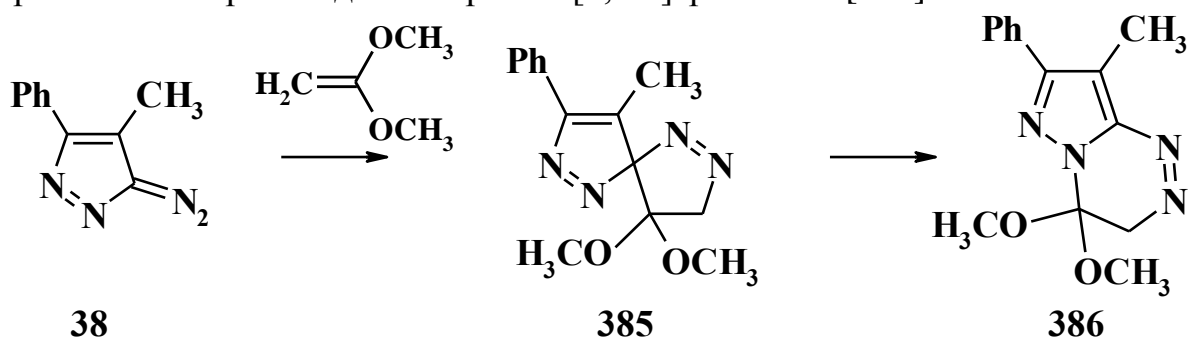


Промежуточный продукт циклоприсоединения не выделяли. Однако был выделен продукт отщепления – оксид трифенилфосфина. Выход конеч-

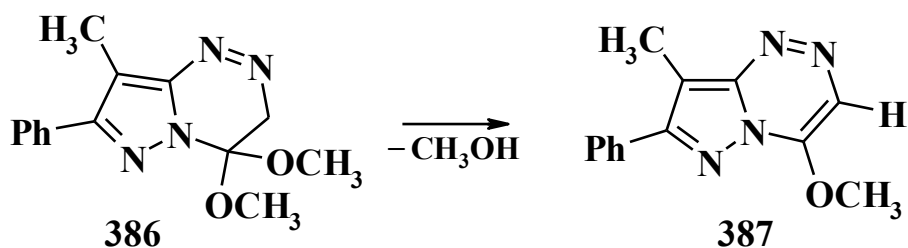
ных продуктов составляет от 40 до 73 %. В отличие от илидов флюорена идет реакция [7+2], а не [7+1]. Ряд 3-дiazопиразолов вступают в реакцию циклоприсоединения с метилдиалкилацетиленами [280], давая пиразолотриазины 381.



Также 4-метил-5-фенил-3-дiazопиразол 38 вступает в реакции 1,7-диполярного циклоприсоединения с электронообогатненными олефинами с образованием производных пиразоло[5,1-с]триазинов [281].

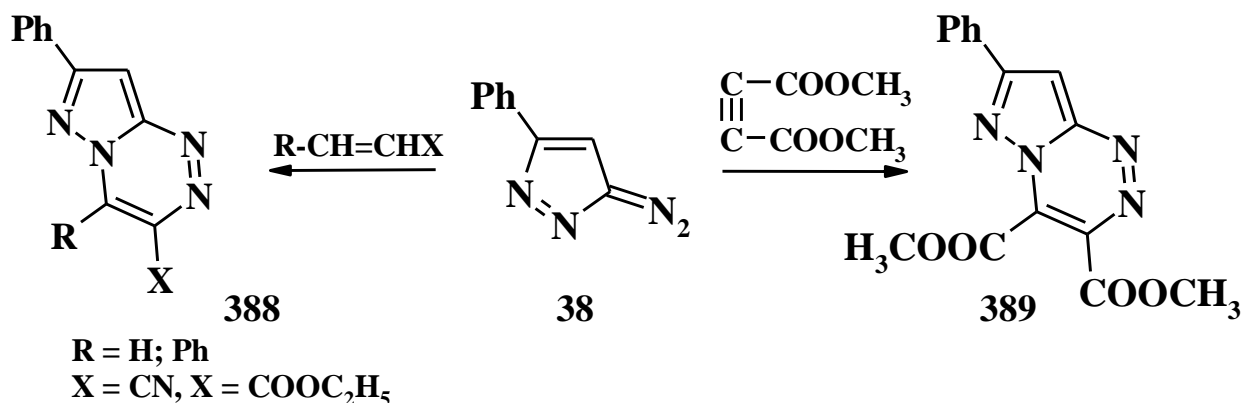


При наличии в продукте циклизации этоксильной или метоксильной группы в процессе реакции происходит ароматизация цикла.

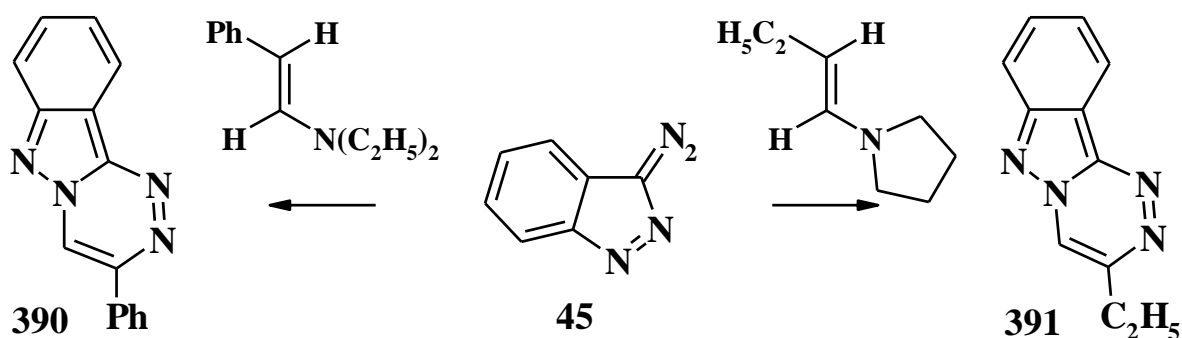


Образование продуктов **380–386** авторы объясняют протеканием разрешенного по симметрии 1,7-циклоприсоединения ($8\pi+2\pi$ присоединение). Хотя возможен и альтернативный двухстадийный механизм, заключающийся в первоначальном 1,3-циклоприсоединении и последующей перегруппировке. Авторы обнаружили за счет фиксации в реакционной массе соединения **385** доказательство того, что образование пиразолотриазинового кольца осуществляется в результате протекания последовательного процесса.

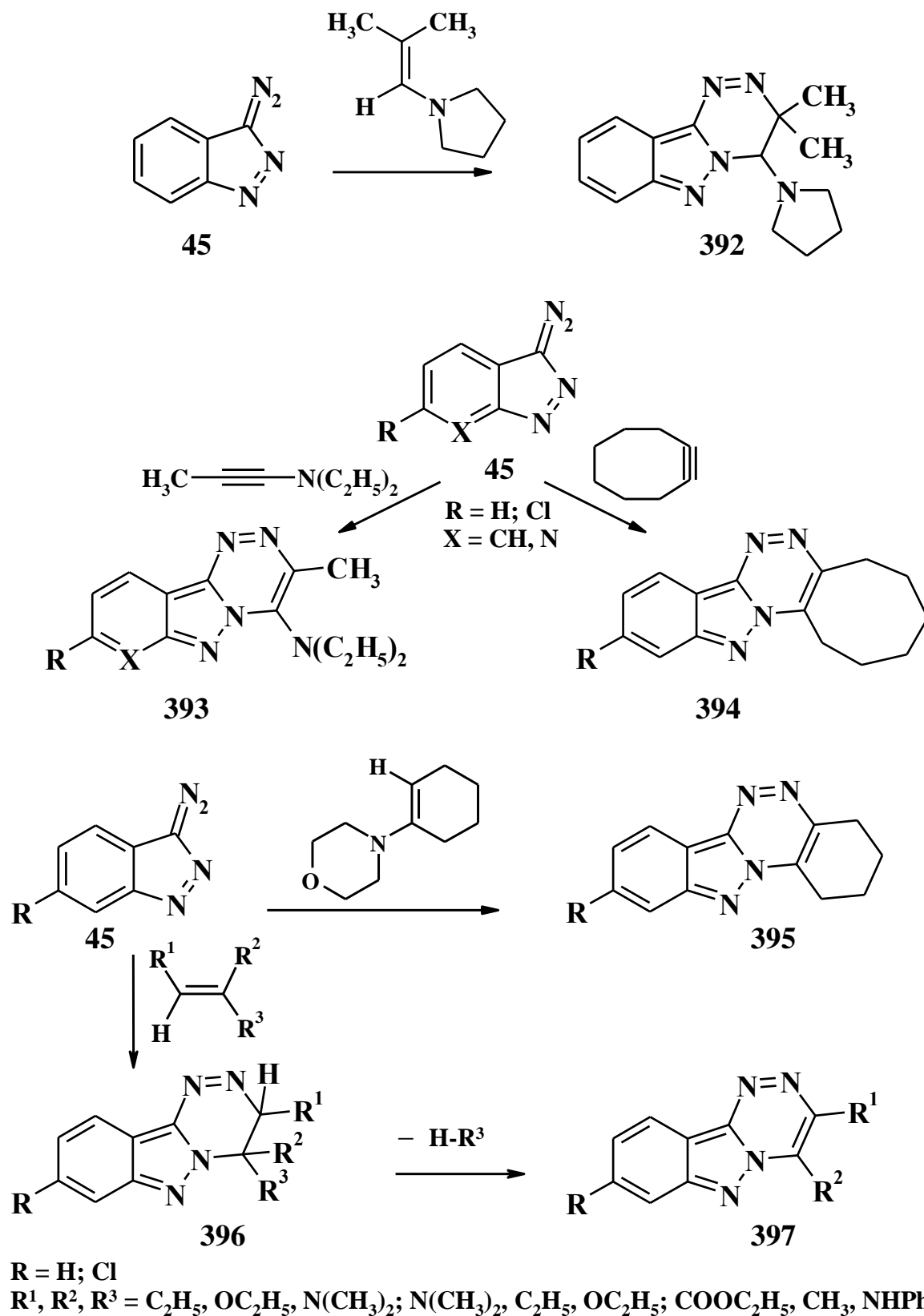
Для 5-фенил-3-дiazопиразола **38** наряду с производными виниловых эфиров или енаминами наблюдалась реакция циклоприсоединения и с производными акриловой кислоты, а также ацетилендикарбоновой кислоты [69, 70] с получением производных пиразолотриазин **388** и **389**:



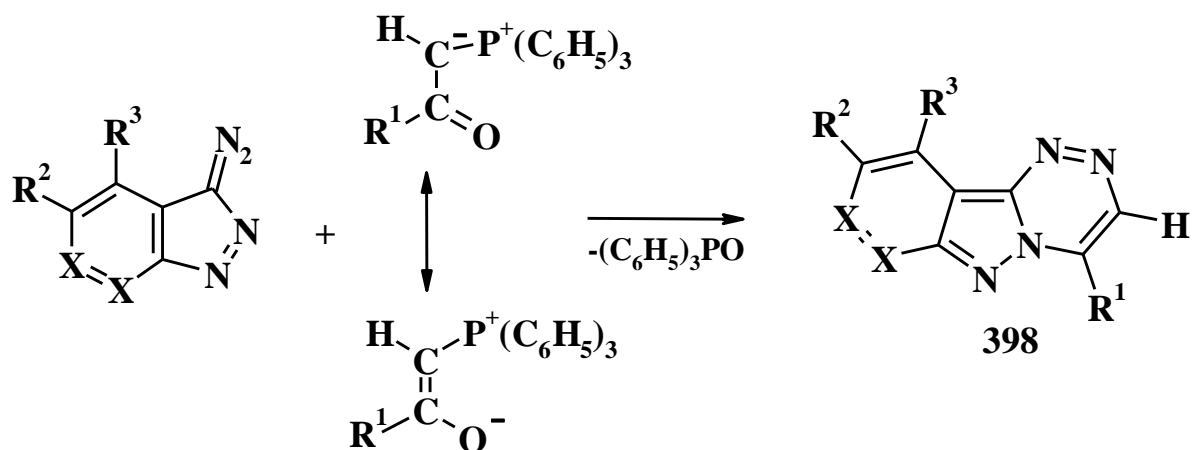
Реакция diaзоиндазола **45** с некоторыми енаминами – 1-пирролидинил-1-бутеном или β -(диэтиламино)стиролом дает 3-фенил-1,2,4-триазино[3,4-*b*]индазолы **390** и **391**. В тех же условиях взаимодействие diaзоиндазола **45** с тризамещенным енамином – 1-пирролидинил-2,2-диметил-1-пропеном – дает дигидротриазино[3,4-*b*]индазол **392** [282].



Как видно из схемы за счет элиминирования диэтиламина и пирролидина происходит ароматизация триазинового цикла. В случае взаимодействия с 1-пирролидинил-2,2-диметил-1-пропеном отрыв пирролидина невозможен, образовавшийся триазиноиндазол остается в виде дигидропроизводного **392**.



Функционализированный 3-дiazоиндазол, также как и незамещенный, вступают в реакцию циклоприсоединения [280, 283]. При взаимодействии с производными ацетилена соединения **45** дают 1,2,4-триазино[3,4-*b*]индазолы **393** и **394**. С виниловыми эфирами и енаминами образуются дигидропроизводные **396**, которые с отщеплением спирта или амина превращаются в триазиноиндазолы **397** [283]. Выход конечных продуктов составляет 50–60 %. Аналогично 3-дiazопиразолам 3-дiazоиндазол и его бисазапроизводное реагируют по механизму циклоприсоединения с ацил-(трифенилфосфоний)метилилидами [279]:



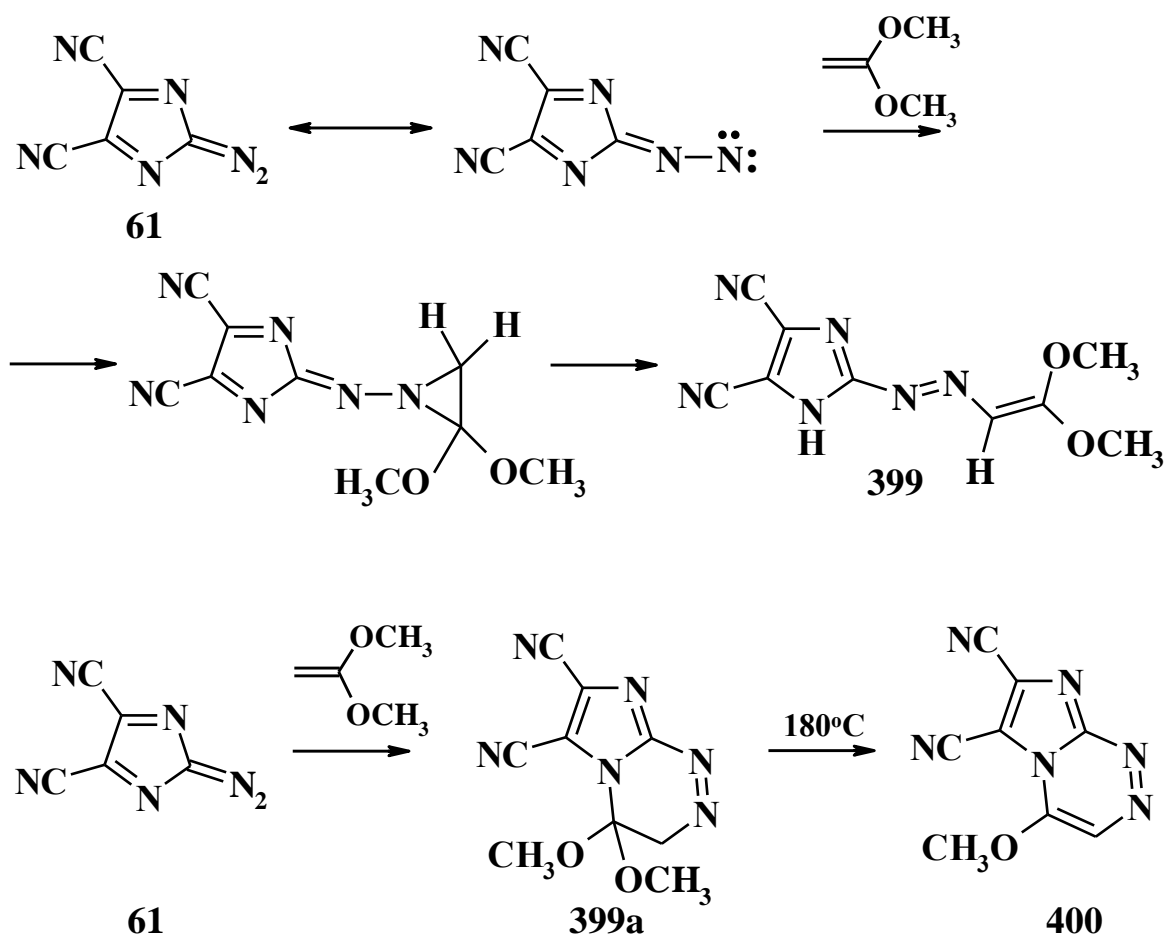
$\text{X} = \text{HC}, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H};$

$\text{X} = \text{N}, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{Ph}$

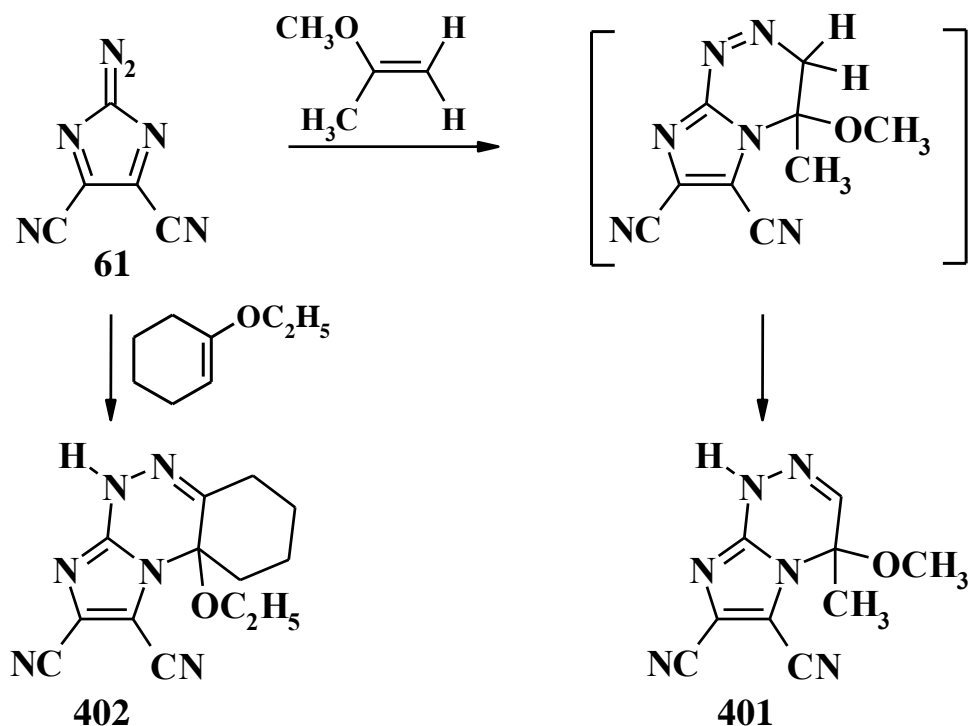
$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3\text{-}p, \text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-}p, \text{CH}_3$

Соединения **398** обладают голубой флюоресценцией.

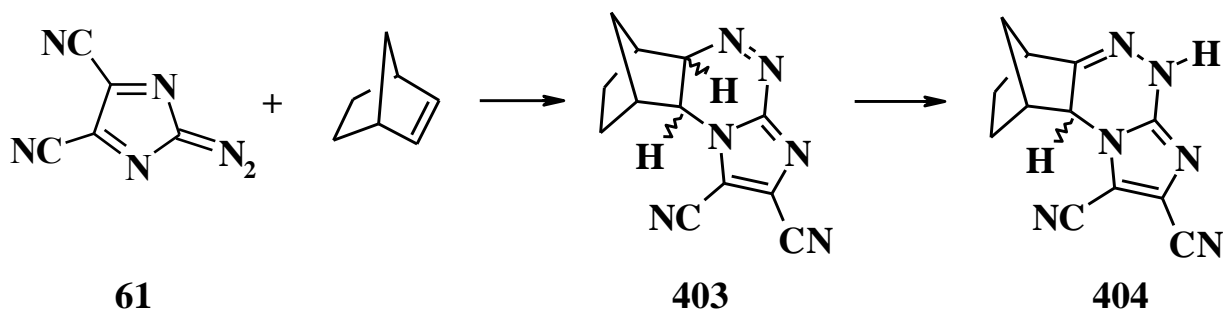
Реакция 2-дiazо-4,5-дицианоимидазола (**61**) с 1,1-диметоксиэтиленом является спорной в отношении продуктов и механизма. Первоначально сообщалось о том, что в реакции образуется имидазолилазоэтилен **399** через переходный азиридин, который подвергается раскрытию цикла с последующим переносом атома водорода. Было предположено, что реакция 1,1-циклоприсоединения протекает в результате атаки терминального атома азота диазосоединения в его нитреноподобной форме по π -системе диметоксиэтилена [247], однако не исключалась полностью и структура 4,7-дигидро-7,7-диметоксиимидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазин-1,2-дикарбонитрила (**399a**). Действительно, для нитренового типа 1,1-циклоприсоединения протекает эффективно, но для этого диазогруппа должна иметь ВЗМО с высокой энергией с подходящим коэффициентом при N-1. По этой причине этот тип реакций был предложен для систем, таких как 2-дiazо-4,5-дицианоимидазол, в которых дицианоимидазольное кольцо является сильным акцептором электронов, тогда как неподеленная электронная пара на кольцевом атоме азота может выступать в роли донора электронов для π -системы. Однако структура **399** на основании изучения данных спектроскопии ^{13}C ЯМР была отвергнута, и продукту реакции была приписана структура **399a** [284, 285].



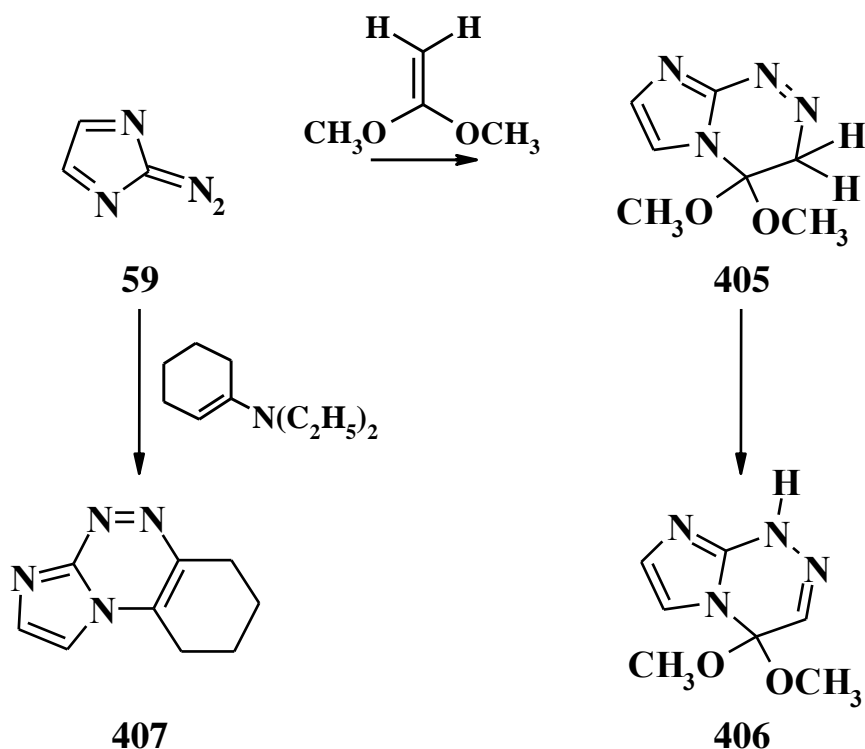
Подтверждением данной структуры является то, что соединение **399a** при нагревании превращается в имидазотриазин **400** с отщеплением метанола. Ароматизация первичных аддуктов циклоприсоединения с элиминированием спиртов или аминов может происходить и в более мягких условиях.



Диазоимидазол **61** вступает в реакцию циклоприсоединения и с виниловыми эфирами, давая соединения **401** и **402**, а с норборненом образуется аддукт циклоприсоединения **403**, который изомеризуется в более стабильный продукт **404**.

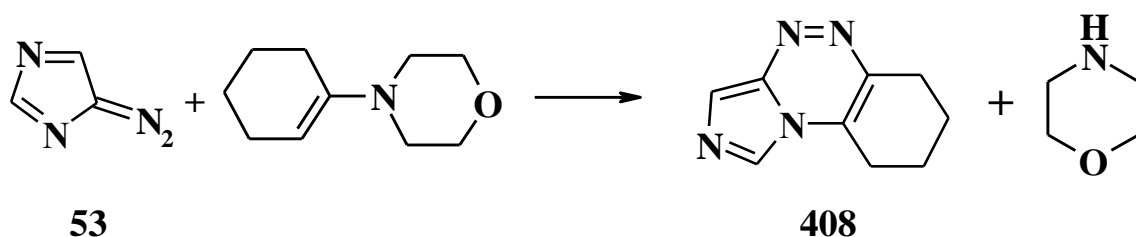


Структура соединений **403** и **404** тщательно исследована с помощью спектроскопии ^1H и ^{13}C ЯМР.



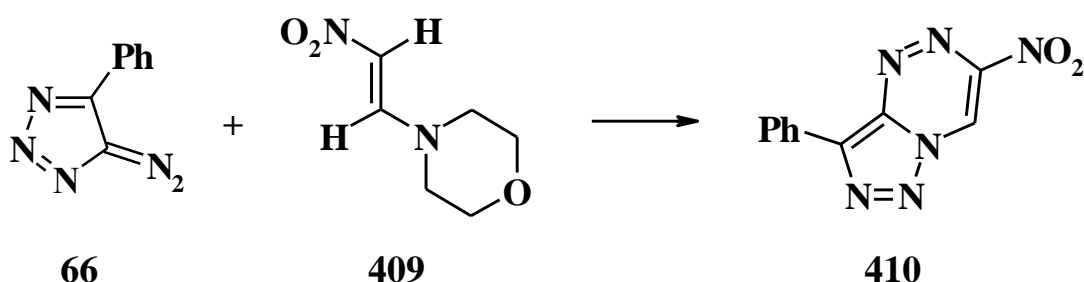
Конфигурация протонов норборненового фрагмента в **403** четко доказывает наличие 1,7-циклоприсоединения. В случае 1,3-циклоприсоединения и последующей перегруппировки в **403** двухстадийный процесс привел бы к смеси стереоизомеров. Незамещенный 2-диазоимидазол **59**, аналогично 3-диазопиразолам, вступает в реакцию циклоприсоединения с виниловыми эфирами и енамином, давая продукты **405–407** [285].

В последнем случае аддукт циклоприсоединения в реакционной массе зафиксировать не удалось, элиминирование диэтиламина происходило быстро. Во всех примерах наблюдалось только 1,7-циклоприсоединение. Также как 2-диазоимидазол реагирует с енамином и 5-диазоимидазол **53**.

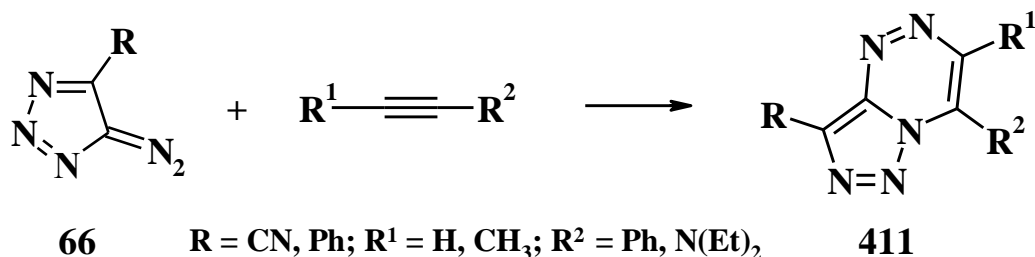


В данном случае аддукт циклоприсоединения не был зафиксирован. При очистке происходило отщепление морфолина.

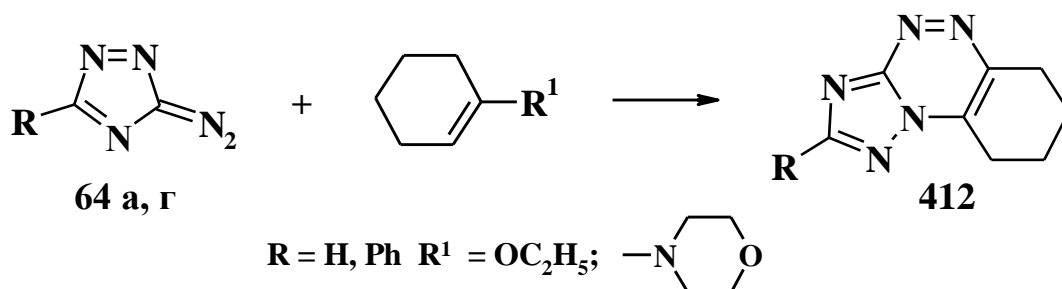
Аналогично диазопиразолам и диазоимидазолам, 5-диазо-1,2,3-триазолы [285] и 3-диазо-1,2,4-триазолы [285, 286, 287] вступают в реакции 1,7-циклоприсоединения. Так, 4-фенил-5-диазо-1,2,3-триазол (**66**) реагирует с енамином **409**, давая 3-нитро-8-фенил[1,2,3]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин **410**.

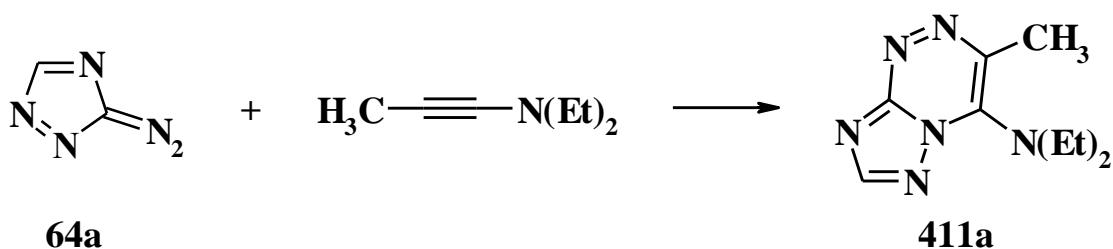


Аддукт циклоприсоединения выделить не удалось. Кроме того, в реакции производных 5-диазо-1,2,3-триазола [280, 285] с ацетиленами также были получены продукты реакции циклоприсоединения **411**.

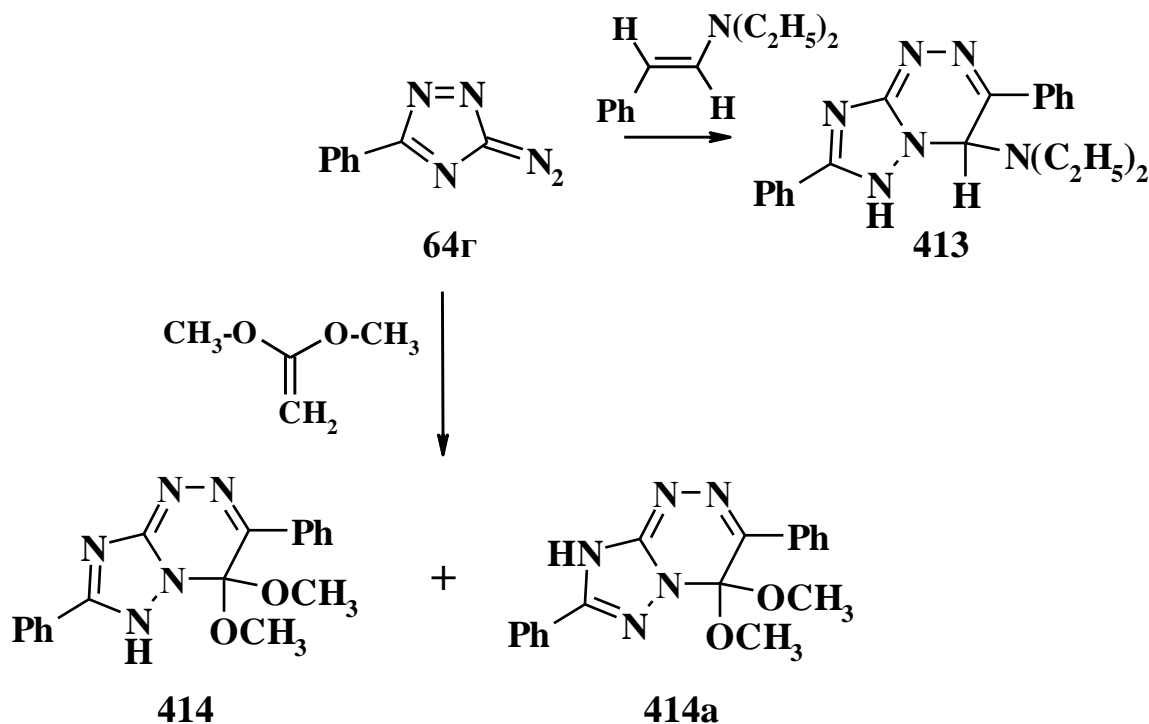


Производные 3-диазо-1,2,4-триазола **64a,г** вступают в реакцию по механизму 1,7-циклоприсоединения с 1-этокси- и 1-морфолиноциклогексеном, которая сопровождается элиминированием соответственно этанола или морфолина. При этом были выделены продукты **412**, реакция региоселективна. С производными ацетилена получен продукт **411a** [280].

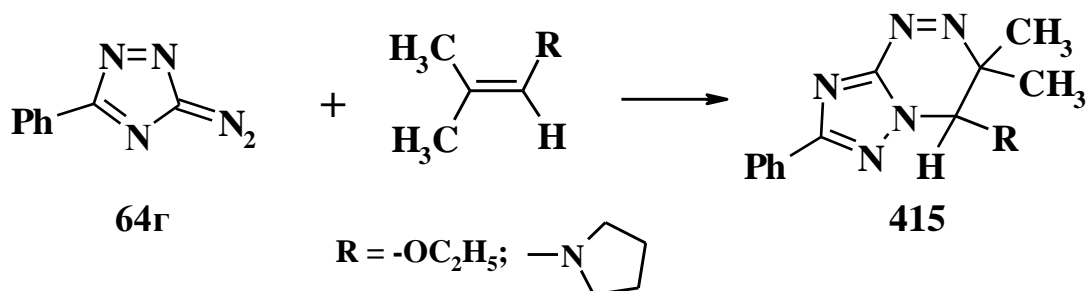




В реакции циклоприсоединения **64г** с электронобогатыми олефинами удалось выделить промежуточные продукты **413** и **414** [282]:



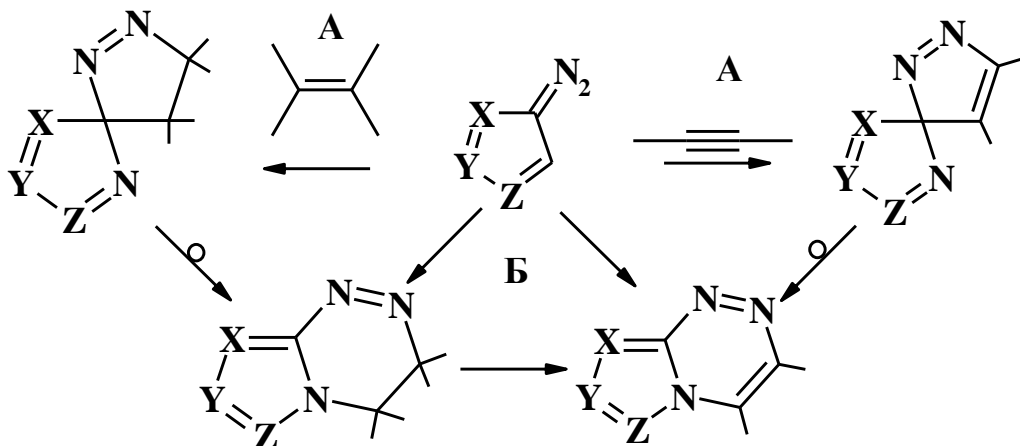
В случае взаимодействия с 1,1-диметоксиэтиленом образуется смесь **414** и **414а** за счет изомеризации первичного аддукта циклоприсоединения. С производными изобутена реакция проходит региоселективно:



Следует отметить, что в реагирующих алкенах, в основном, присутствуют электронодонорные заместители, повышающие энергию граничных орбиталей. И лишь в одном из примеров в реакциях участвуют производные акриловой и ацетилендикарбоновой кислот.

5.3. Реакции диазоазолов с изоцианатами и изотиоцианатами

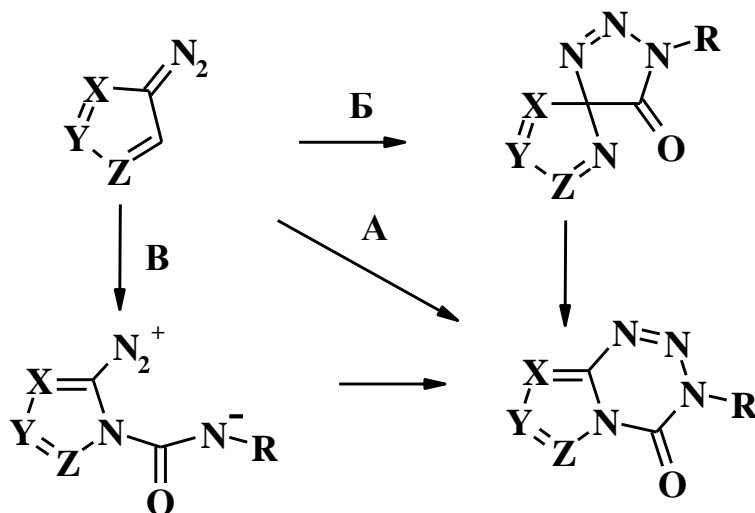
Гетероциклические диазосоединения, не имеющие атома азота в *о*-положении (3-диазопиррол), вступают в реакцию с промежуточным образованием спиропродукта – (1,3-циклоприсоединение, путь А). При наличии в *о*-положении атома азота возможны два механизма реакций диазоазолов с диполярфилами – 1,3-циклоприсоединение с последующей 1,5-сигматропной перегруппировкой (путь А) и 1,7-циклоприсоединение (путь Б):



Если диполярфилом является производное ацетилена, то образуется ароматический цикл (либо по пути А, либо по пути Б). Ароматизация также возможна при элиминировании из производного дигидроазолотриазина спирта или амина (диполярфилы соответственно – виниловые эфиры или енамины). Для диазоазолов, имеющих повышенную электронную плотность на атоме углерода, связанным с диазогруппой, наиболее вероятен путь А – процесс 1,3-циклоприсоединения, что также подтверждает количественная оценка взаимодействия ВЗМО и НСМО [283]. Понижение заряда на этом атоме углерода приводит к тому, что более вероятным становится путь Б. Общие теоретические принципы рационально объяснили региохимию прямого 1,7-и/или 1,3-циклоприсоединения, в которых имеется электронный контроль в последующих [1,5]-сигматропных перегруппировках. Для реакций циклоприсоединения был предложен дополнительный механизм, включающий 1,1-циклоприсоединение к нитреноподобной форме диазоазола [247], однако экспериментально данный механизм не подтвержден.

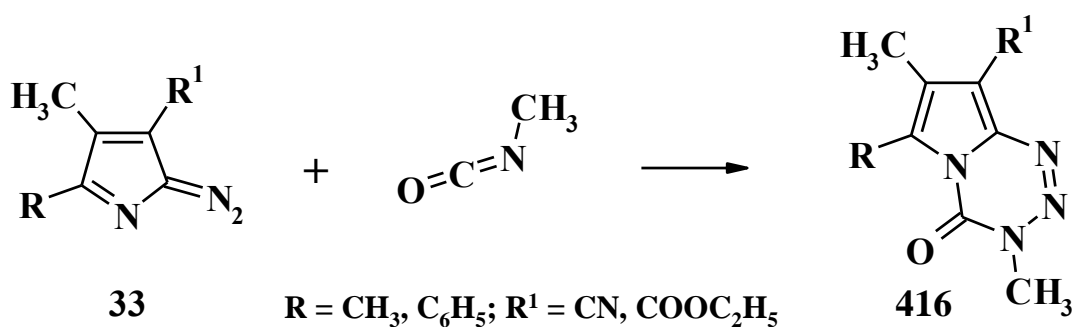
В реакции циклоприсоединения с изоцианатами вступают 2-диазопирролы и диазоазолы, давая производные тетразинона. Но в отличие от виниловых эфиров и енаминов в молекуле изоцианатов содержится электроноакцепторный фрагмент. Образование аддукта может быть объяснено следующими тремя механизмами. Первый (на схеме путь А) включает [7+2]-циклоприсоединение диазогетероциклов к электронодефицитной двойной связи изоцианатов. Вторым (путь Б) проходит через двухстадийную реакцию, состоящую из [3+2]-циклоприсоединения диазосоединения к изоцианатам, приводящего к спироструктуре, и последующего [1,5]-ацильного сдвига. И, наконец, третий (путь В), также двухстадийный. Процесс может включать

нуклеофильную атаку по атому азота пятичленного цикла карбонилем изоцианата с образованием цвиттерионного интермедиата, который затем превращается в [7+2]-циклоаддукт по реакции внутримолекулярной циклизации.

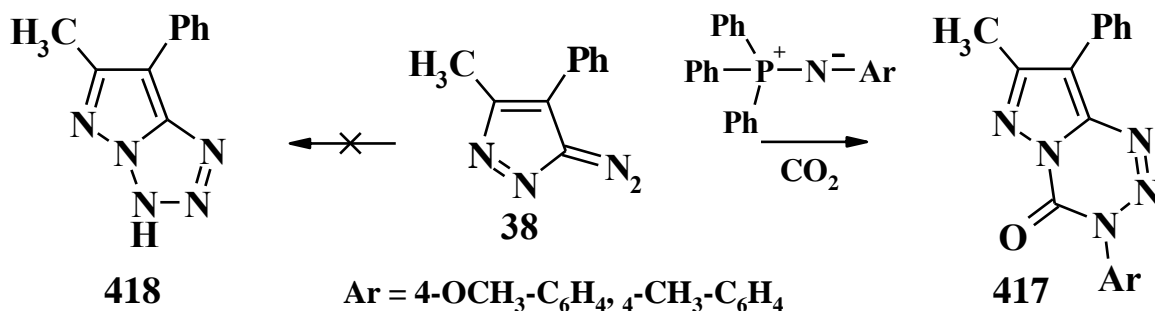


Интерес к производным азолотриазинонов обусловлен высокой противоопухолевой активностью темозоломида **3**.

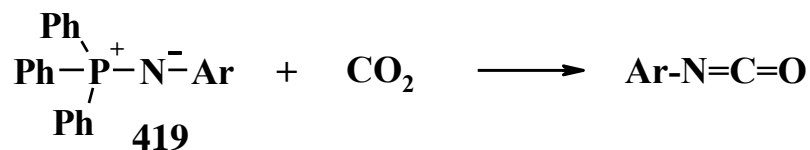
При взаимодействии 2-дiazопирролов **33** с метилизоцианатом были с хорошим выходом получены пирроло[2,1-*d*][1,2,3,5]тетразиноны **416** [288], которые проявили высокую противоопухолевую активность [289].



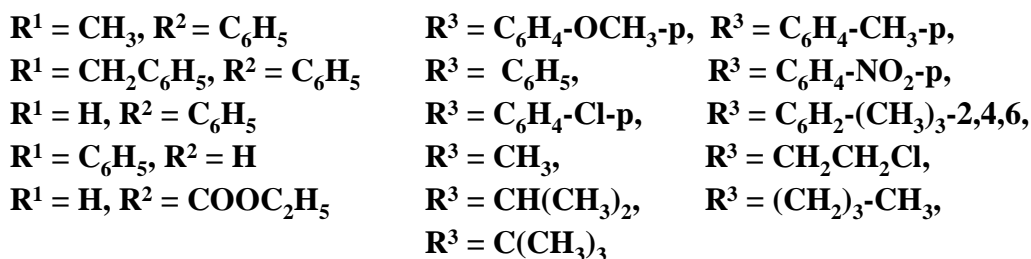
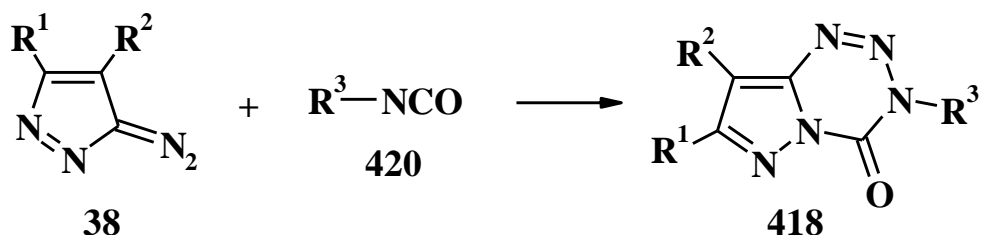
Впервые азолотетразиноны были получены при изучении реакций циклоприсоединения 4-фенил-5-метил-3-дiazопиразола с трифенилфосфонийамидами **417** [290]. Вместо ожидаемого 3*H*-пиразоло[1,5-*d*]тетразола (**418**) неожиданно было выделено производное пиразоло[5,1-*d*][1,2,3,5]тетразин-4-она (**417**).



Авторы предположили, что соединения **419** реагируют с углекислым газом воздуха и превращаются в изоцианаты **420**.



В связи с этим было проведено целенаправленное взаимодействие с различными изоцианатами и получен широкий ряд пиразолотетразинов **418** [290]. Реакцию можно интерпретировать как [7+2]-циклоприсоединение диазопиразола к электронно-дефицитной двойной связи изоцианата.

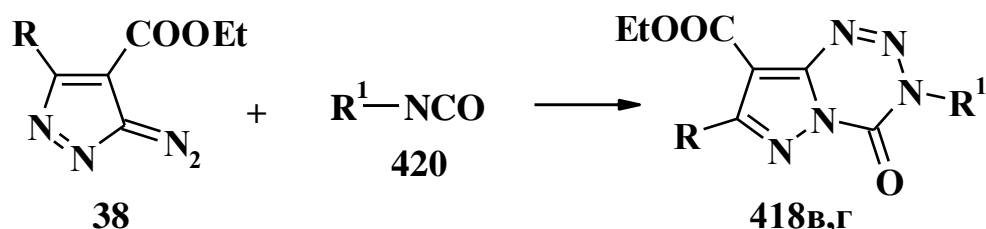


418 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CONH}_2, \text{R}^3 = \text{CH}_3$ (**a**); $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cl}$ (**б**)

Также были синтезированы и другие соединения данного ряда [291]. С биологической точки зрения соединения **418a,б** представляют наибольший интерес в качестве пролекарств в качестве исходного материала для получения моноалкилтриазенов, которые являются действующим началом дакарбазина (**1**).

Соединение **418б** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) показало хорошую противоопухолевую активность на животных (8 из 12 мышей прожили более 30 дней с лейкемией P388), а **518a** ($\text{R} = \text{CH}_3$) оказался неактивным. Отсутствие активности, по мнению авторов [291], может быть объяснено тем, что β -хлорэтилтриазены ($\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) и родственные имидазотетразины могут просто действовать как биологические алкилирующие агенты, а не как пролекарства. Полученная информация позволяет усомниться в механизме дезалкилирования триазеновых производных. Возможно, его необходимо изучить заново. Однако, как будет показано далее, данные сомнения не имеют оснований.

Реакция с арилизоцианатами и 3-дiazопиразолами, содержащими электроноакцепторные заместители, гладко протекает при комнатной температуре [292, 293]:

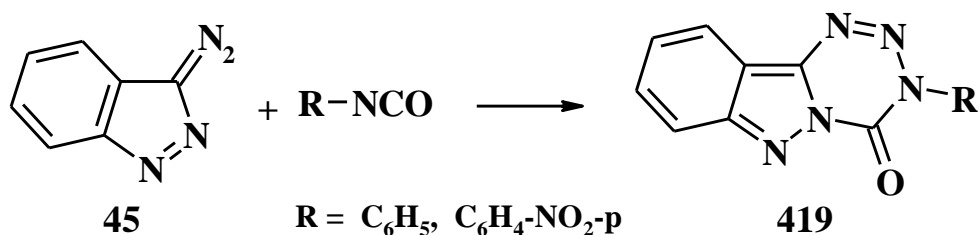


R = SO₂CH₃ (в), CF₃ (г)

R¹ = C₆H₄-F-*p*, C₆H₄-F-*o*, C₆H₄-Cl-*m*, C₆H₄-Cl-*p*, C₆H₃-2,4-Cl₂, C₆H₄-CN-*p*, C₆H₄-NO₂-*p*, C₆H₄-NO₂-*o*, C₆H₄-CF₃-*o*, C₆H₄-COOEt-*p*, C₆H₅, (реакция не идет с R¹ = C₆H₄-OCH₃-*p*)

Изучение влияния растворителя [293] на данную реакцию показало, что ее проведение в полярных протонсодержащих растворителях (спирты, уксусная кислота) из-за их взаимодействия с изоцианатами приводит к нежелательным результатам. Апротонные неполярные растворители (толуол, бензол, четыреххлористый углерод) не способствуют ее протеканию из-за низкой растворимости соединений **38**. Наилучшие результаты дает использование этилацетата, тетрагидрофурана и хлороформа. Однако выход целевых продуктов невысок. Лучшим растворителем оказался хлористый метилен, а наиболее приемлемая температура оказалась комнатная, хотя время реакций составляло от 4 до 10 дней. Рассмотрено влияние заместителей в арилизоцианатах **420**. Показано, что наличие электроноакцепторных заместителей увеличивает выход, с фенилизоцианатом выход низкий, а с 4-метоксифенилизоцианатом реакция не идет. Полученные данные являются косвенным свидетельством того, что наиболее вероятным путем реакции является **В**. Вначале происходит ацилирование диазопиразола изоцианатом, а затем соль диазония быстро вступает в реакцию внутримолекулярной циклизации. Соединения **418в,г** проявили определенную биологическую активность против *Echinochloa crus-galli*.

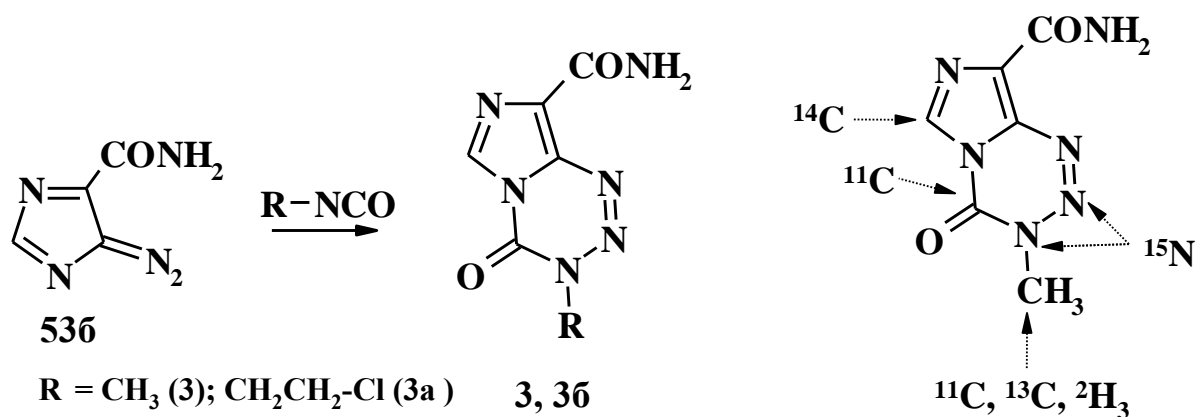
Неожиданно диазоиндазол реагировал как 1,11-диполь с фенилизоцианатом и *n*-нитрофенилизоцианатом в [11+2]-циклоприсоединении, позволяя синтезировать [1,2,3,5]тетразино[5,4-*b*]индазол-4-оны **419**.



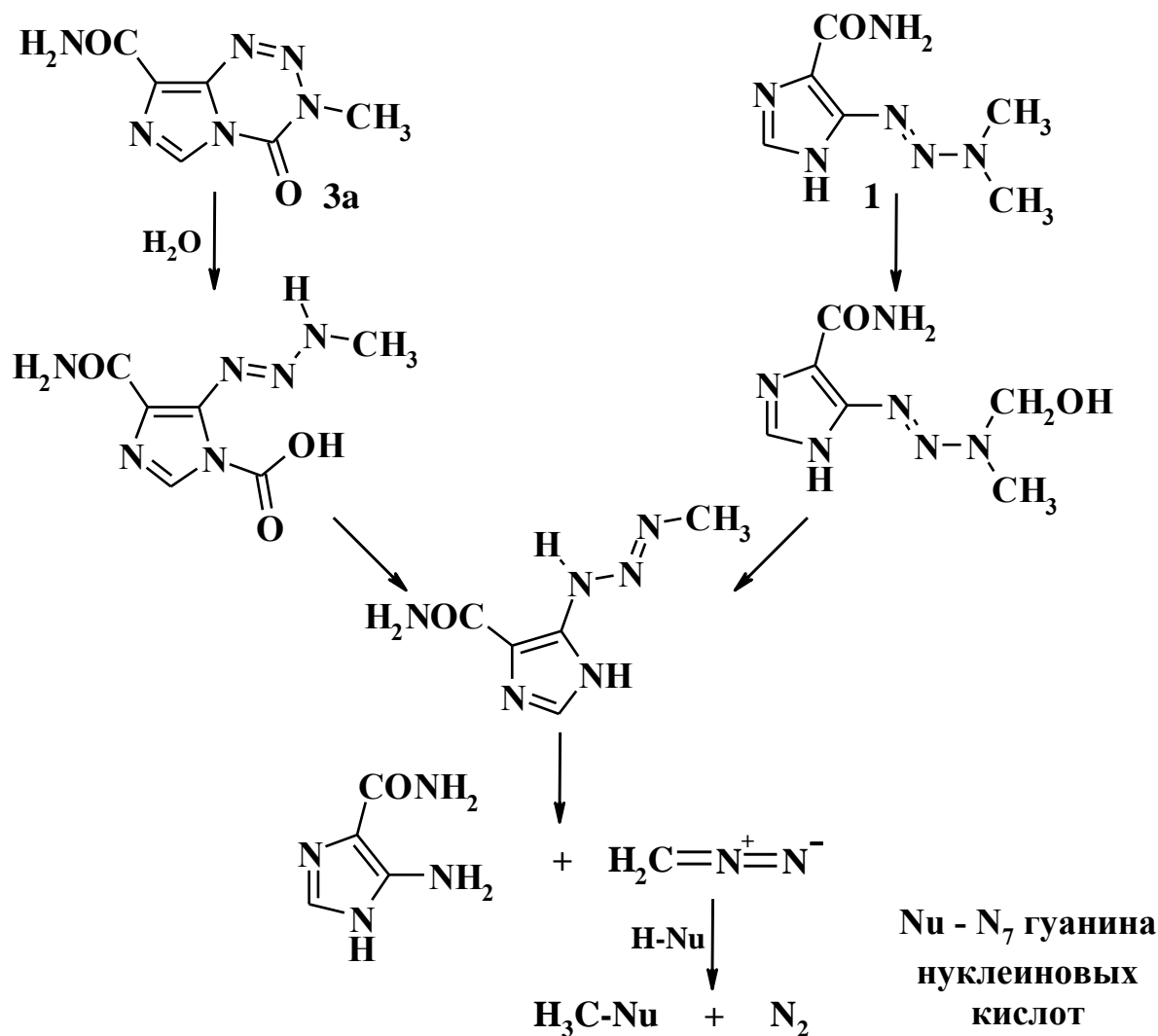
Ранее отмечалось, что диазоиндазол **45** устойчив по отношению к электронно-дефицитным кратным связям и не дает продуктов циклоприсоединения [283]. Однако позднее было показано, что для реакции с участием диазоиндазола требуется больше времени, нежели для диазопиразолов.

При взаимодействии 5-диазоимидазол-4-карбоксамиды с метилизоцианатом и β-хлорэтилизоцианатом были синтезированы [294] 3-замещенные 8-карбамоилимидазо[5,1-*c*]-1,2,3,5-тетразин-4(3H)-оны (**3** — темозоломид, **3а** — митозоломид). Уже в первом сообщении [294] указывалось, что соединение **3**

более устойчиво к расщеплению тетразинового цикла в спиртах. По аналогии с пиразольными производными **418a** и **418b** предпочтение в изучении противоопухолевой активности отдавалось митозоломиду [295–297]. В драматических сравнительных химических [298] и биологических исследованиях предпочтение было отдано темозоломиду [297]. Результаты данных работ обобщены в обзоре [299].

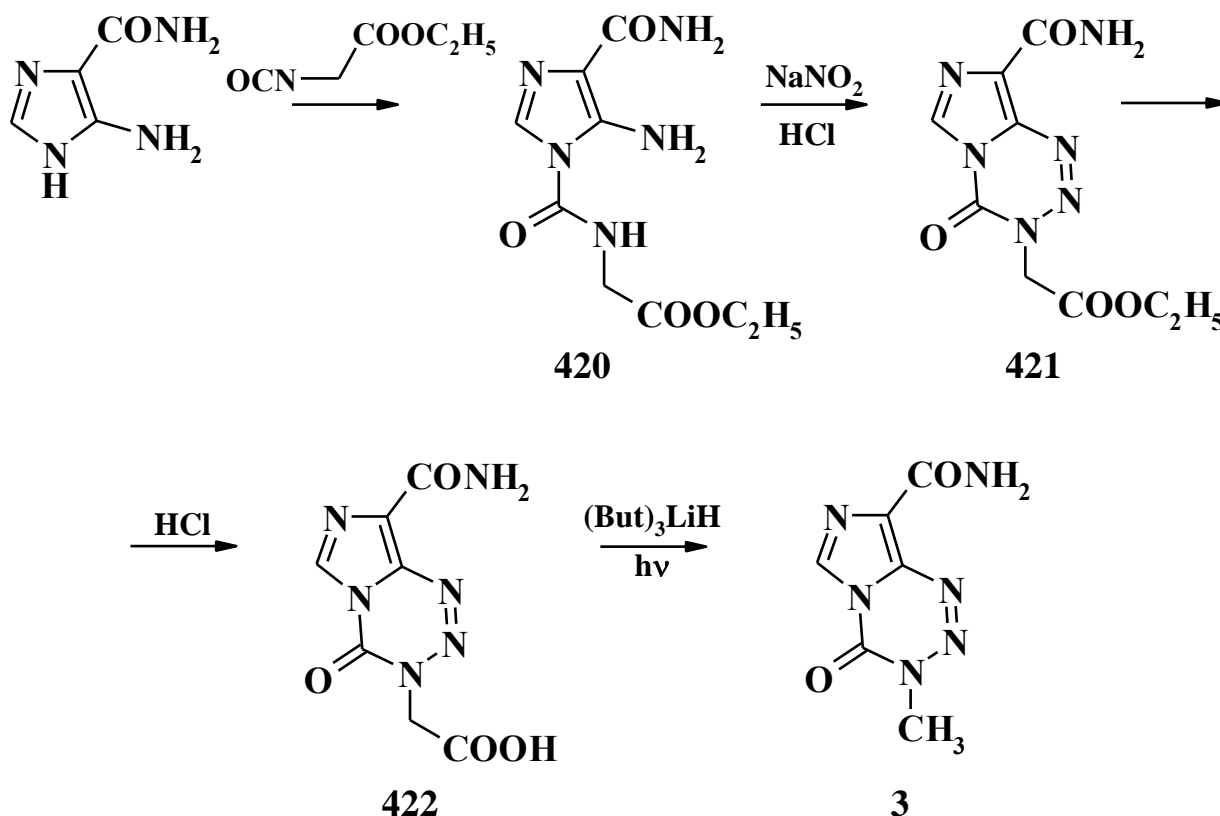


Синтезированные образцы **3** с введением изотопных меток позволили установить механизм действия темозоломида.



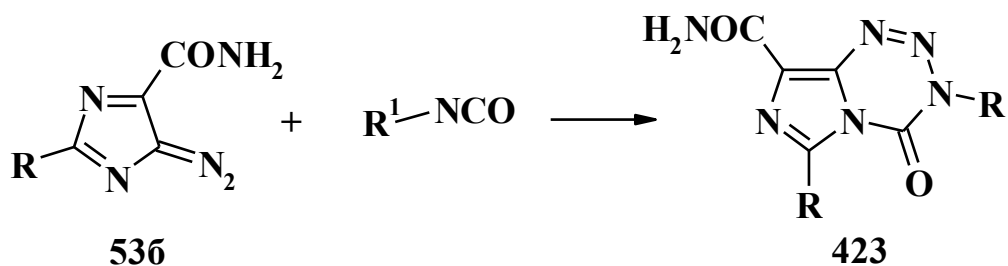
Авторы утверждают, что механизмы действия темозоломида и дакарбазина близки. Однако в случае дакарбазина необходимо гидроксилирование одной из метильных групп микросомами печени, а для темозоломида в этом необходимости нет. С помощью РСА была изучена структура соединений **1**, **3** и **3a** [300]. Подробно медицинское применение данного препарата будет рассмотрено в разделе 8.

В производстве темозоломида по приведенному методу используются два опасных вещества – легколетучий токсичный метилизоцианат и высоко пожаро- и взрывоопасный 5-диазоимидазол-4-карбоксамид. Был предложен альтернативный метод синтеза данного препарата, исключая применение опасных соединений [301]:



При взаимодействии АИКА с коммерчески доступным этилизоцианатоацетатом образуется уреидопроизводное **420**, диазотирование которого давало имидазотетразинон **421**. Кислотный гидролиз последнего приводил к кислоте **422**, свободнорадикальное декарбоксилирование по Бартону давало темозоломид, однако выход был невысокий. На основе кислоты **422** авторами был синтезирован ряд производных, в том числе и содержащих гетероциклы.

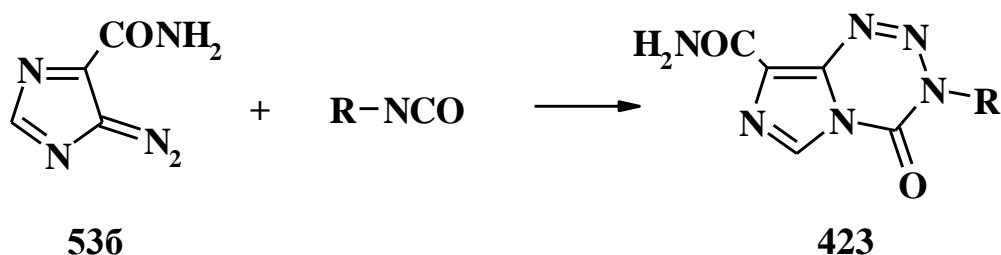
Помимо синтеза соединений **3** и **3a** были проведены реакции с другими изоцианатами и получен ряд имидазотетразинонов **423** [43], где кроме диазоимидазолкарбоксамидов **536** были использованы его производные:



R = C₂H₅; *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-But, циклогексил, CH₂Ph, CH₂CH₂Ph

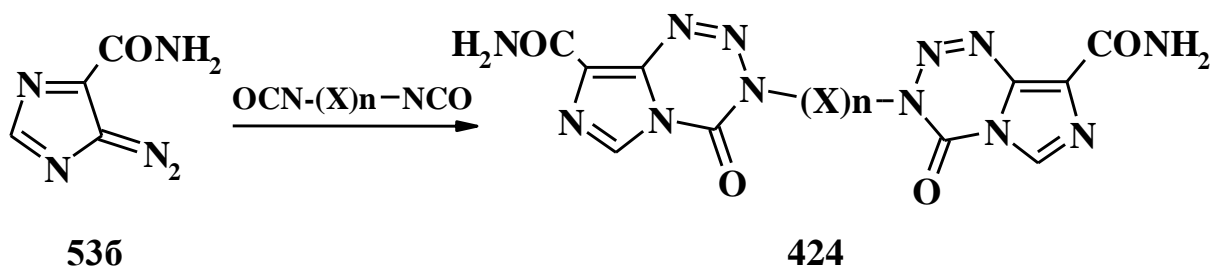
R¹ = CH₂CH₂-Cl

Соединение **536** вступает в реакцию циклоприсоединения с различными изоцианатами [43, 302] с получением соединений **423** (R = H), в том числе и соединений **421** и **422**. С диизоцианатами синтезированы также димеры **424**.



R = CHOCH₃, CH₂OC₂H₅, CH₂S-C₆H₄-4-Cl

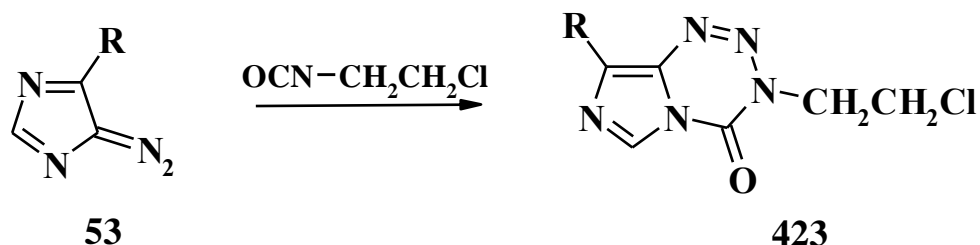
CH₂COOC₂H₅ (**421**)



X = CH₂, n = 2, 4, 6, 12

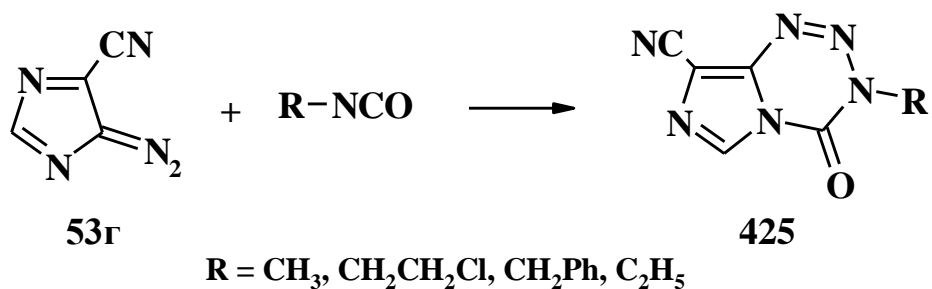
X = CH-OCH₃, CH-O-(CH₂)₂OCH₃ и др. n = 1

Карбоксамидная группа также была заменена на ряд других [43]:

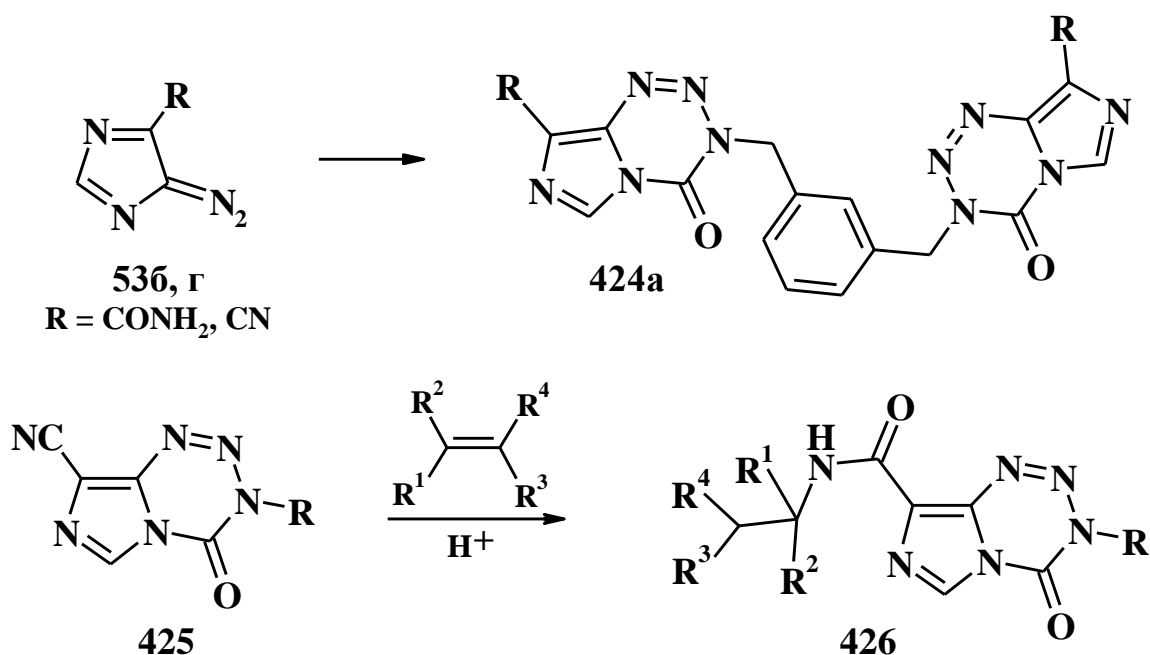


R = CONHCH₃, CON(CH₃)₂, CO-N(CH₂)₅, CON(CH₃)Ph,
CO(CH₂-C₆H₄-4-OCH₃)Ph, CONHPh, CONHCH₂Ph, CN, NO₂,
SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, Ph

Для получения аналогов **3** проведены реакции с диазоимидазолом **53г**, которые давали имидазотетразиноны **425** [303]:

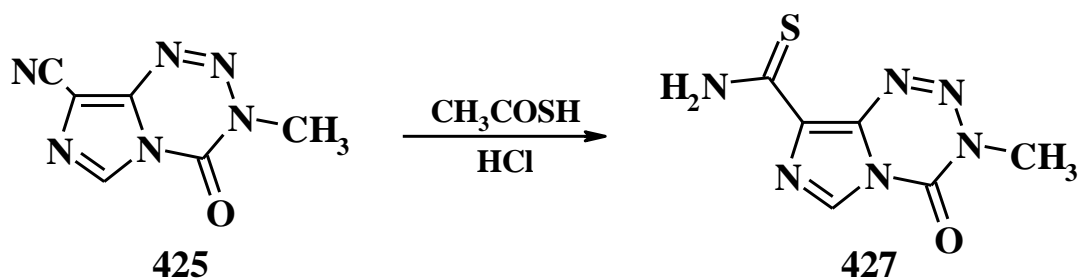


Также были синтезированы димеры **424а**. Наличие реакционноспособной нитрильной группы позволило расширить ряд соединений **423**, при катализе серной и уксусной кислот с олефинами получены амиды **426**.

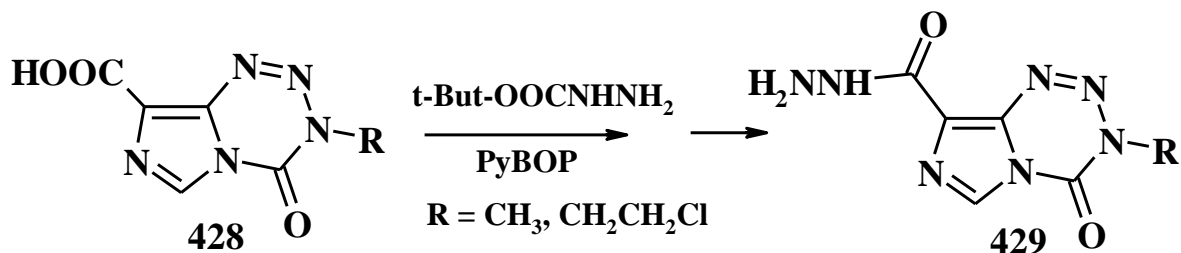


$\text{R}, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{CH}_3, \text{CH}_3, \text{C}_3\text{H}_7, \text{H}, \text{H}; \text{CH}_3, \text{CH}_3, \text{C}_4\text{H}_9, \text{H}, \text{H};$
 $\text{CH}_3, \text{CH}_3, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{H}, \text{H}; \text{CH}_3, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_3, \text{H}; \text{CH}_3, \text{CH}_3, \text{CH}_3, \text{CH}_3, \text{CH}_3;$
 $\text{H}^+ = \text{H}_2\text{SO}_4, \text{CH}_3\text{COOH}$

При попытке синтеза тиоамида из нитрила **425** с сероводородом происходило глубокое расщепление цикла. Использование тиоацетамида в ДМФА оказалось более удачным, и целевой продукт **427** был получен:



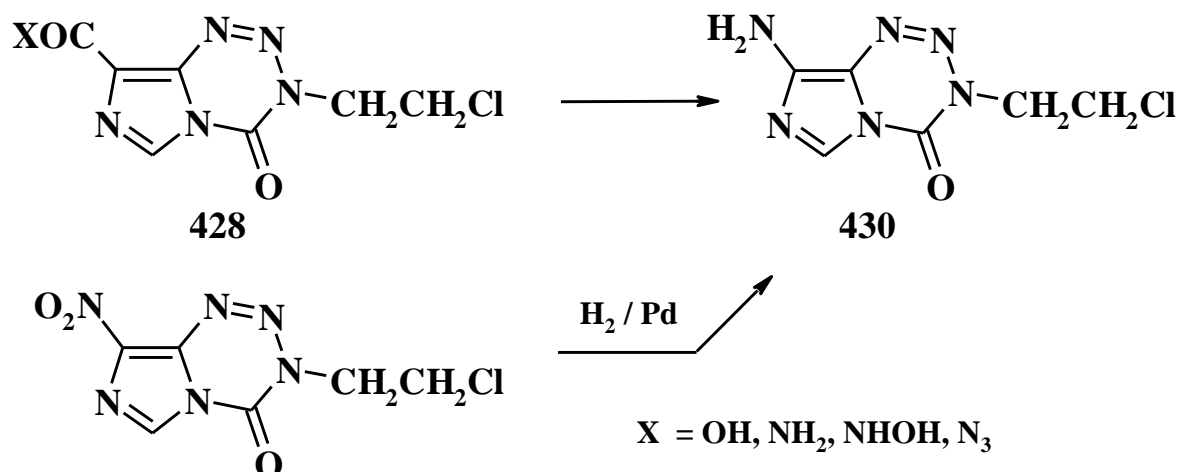
Авторы считали необходимым синтез гидразидов [303]. Прямое взаимодействие эфиров 8-карбоновой кислоты с гидразином приводило к деструкции цикла.



PyBOP - benzotriazole-1- yloxytris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate

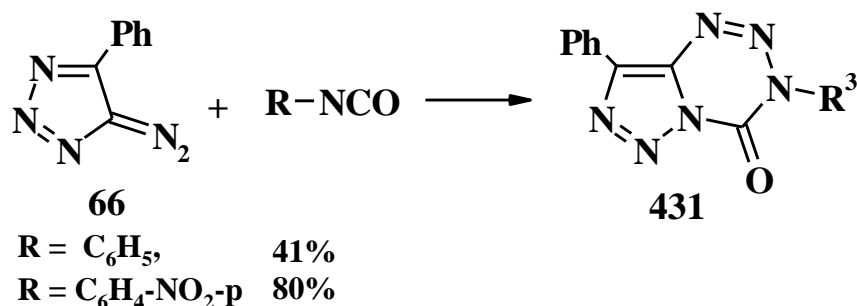
Взаимодействие 8-карбоксиимдазотетразинов **428** с *трет*-бутилкарбазатом в присутствии катализатора приводило к целевому продукту **429** после удаления защитной группировки.

Еще одним из производных темозоломида и митозоломида, который мог превзойти активность препарата, является их аналог – 8-аминоимдазотетразин **430**. Его синтез был осуществлен двумя путями – с помощью перегруппировок производных **428** и восстановлением нитрогруппы.

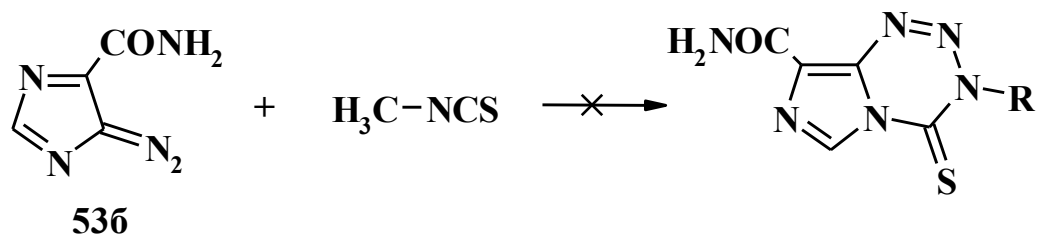


Однако полученные производные имидазотетразинона по противоопухолевой активности не имели существенных преимуществ по сравнению с темозоломидом.

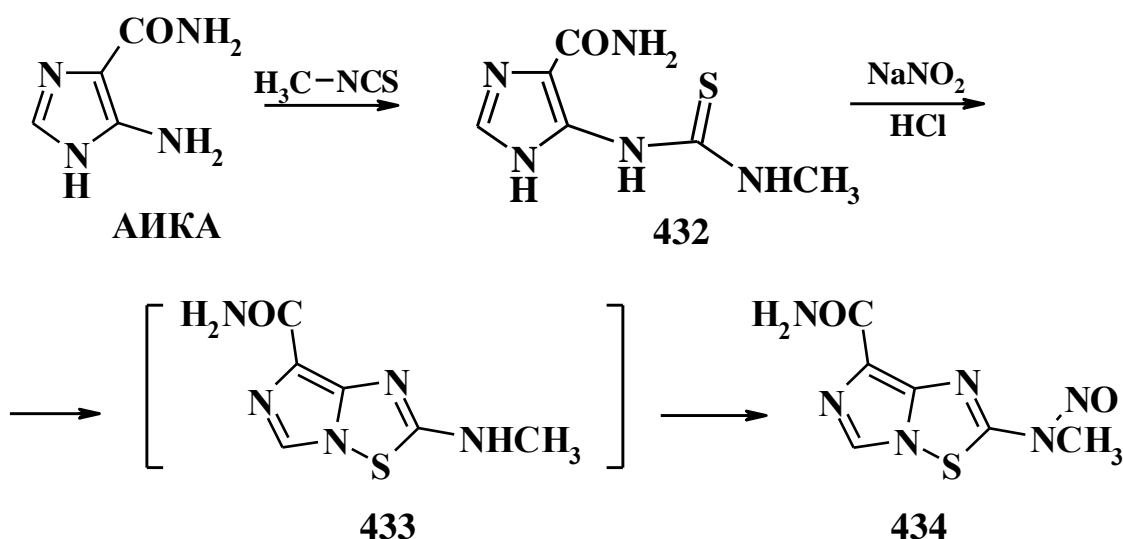
Аналогично 5-диазоимидазолам с изоцианатами реагируют производные 5-диазо-1,2,3-триазола [290]



Представлял интерес синтез тиаоаналога **3**. Однако диазоимидазолкарбоксамид **536** не реагировал с метилизотиоцианатом [304].



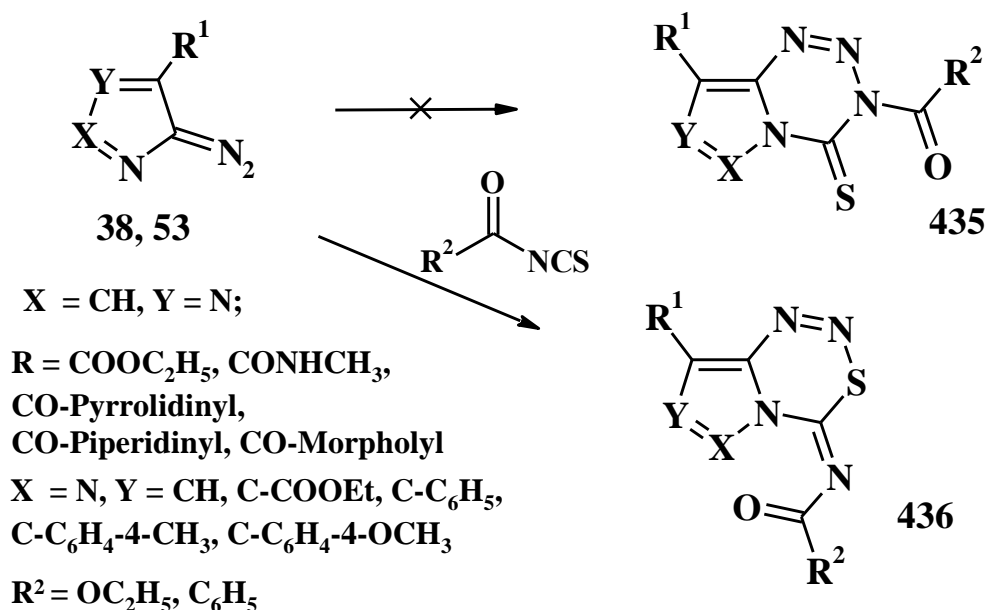
Авторы предприняли синтез тиаоаналога по методу альтернативного синтеза темозоломида [301]. Однако, в отличие от алкилизотиоцианатов, метилизотиоцианат реагировал с аминогруппой АИКА, а не по атому азота цикла, давая уреидопроизводное **432**.



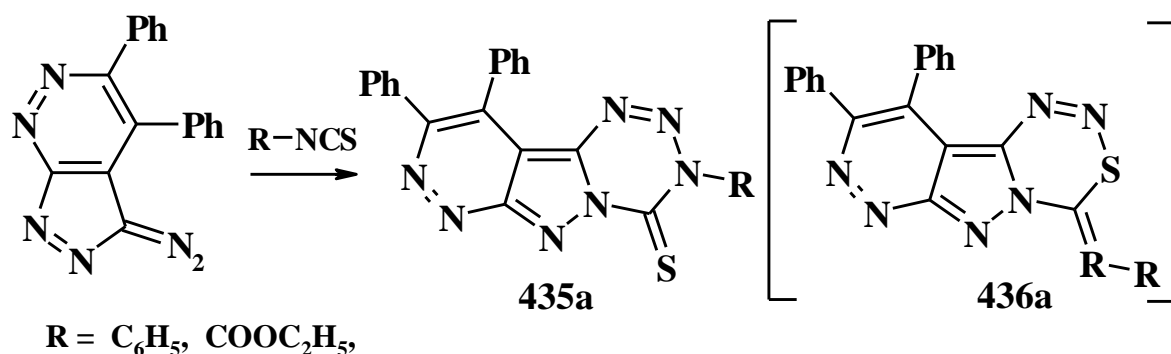
В условиях реакции нитрозирования через промежуточное S-NO₂ производное происходила циклизация и образование 2-метиламиноимидазо[1,5-*b*][1,2,4]тиадиазол-4-карбоксамид **433**, который далее подвергался нитрозированию, давая метилнитрозамин **434**. Структура последнего доказана с помощью РСА.

Как уже отмечалось, по своему поведению в реакциях циклоприсоединения трифенилфосфоилиды и 1-ацил(трифенилфосфоний)метинилид существенно отличаются. Неожиданно было обнаружено, что ацилизотиоцианаты вступают в реакцию с диазоазолами **38** и **53** [305].

Однако в результате взаимодействия не образуются ацильные аналоги темозоломида **435**. Были получены новые гетероциклические структуры – 4-имино-4*H*-пиразоло- и имидазо[5,1-*d*][1,2,3,5]тиатриазины **436**. Эти соединения при нагревании расщепляются на исходные вещества, пиразольные производные были более устойчивы. Их структура подтверждена данными спектроскопии ¹³C ЯМР и РСА. Проведенные квантово-химические расчеты (B3LYP/6-31G) показали [306], что реакция с изоцианатами имеет перициклический, а с ацилизотиоцианатами псевдоперициклический механизм циклоприсоединения.



Практически одновременно с нашими публикациями появилось сообщение о том, что 3-дiazопиразоло[3,4-с]пиридазины реагируют с фенол- и этоксикарбонилизотиоцианатами с получением тиоаналогов темозоломида **435a** [212].



Однако авторы для доказательства структуры использовали лишь ^1H ЯМР и ИК спектры, которые не позволяют отдать предпочтение лишь одной структуре **435a** или **436a**. Вопрос о строении этих соединений следует считать открытым.

Таким образом, diazoазолы при термолизе или фотолизе расщепляются до азоленов. Промежуточно образовавшиеся высокореакционноспособные карбены в зависимости от заместителей в цикле или условий проведения процесса могут находиться либо в форме синглета, либо триплета. В отличие от алифатических diazo соединений наличие в соседнем положении атома азота у diazoазолов существенно расширяет синтетический потенциал данных веществ. Для diazoазолов также характерны реакции циклоприсоединения с электронообогатненными олефинами и изоцианатами. В результате этих работ был получен новый противоопухолевый препарат – темозоломид, вошедший в онкологическую клиническую практику. Изучены его метаболизм и механизм действия.

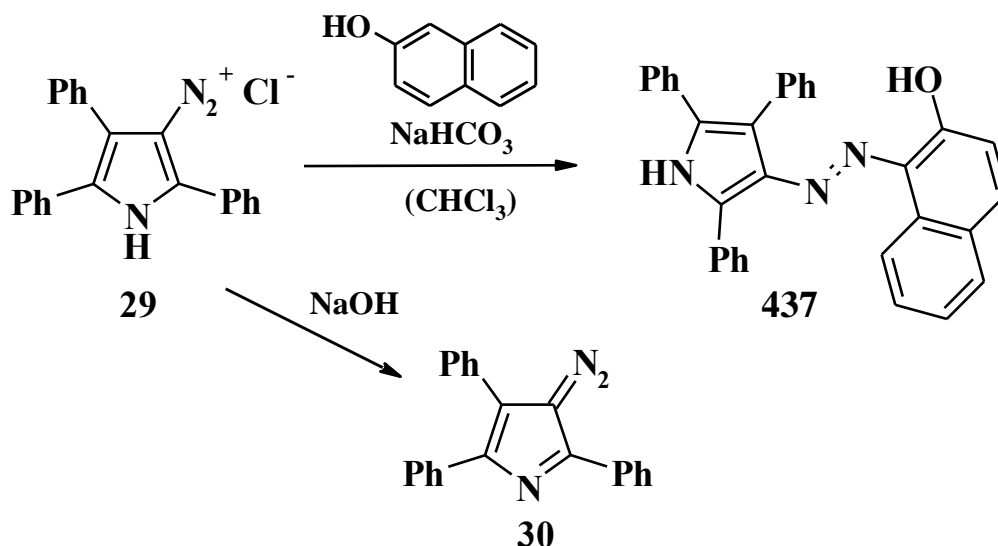
6. Реакции азосочетания гетероциклических солей диазония

Одной из характерных реакций ароматических солей диазония является азосочетание с получением азосоединений. В результате использования данной реакции вошел в практику огромный класс красителей, которые применяются и в настоящее время. Взаимодействие диазосоединения (диазосоставляющая компонента) с аренами (азоставляющая) является реакцией электрофильного замещения. Лимитирующей стадией в зависимости от условий, заместителей и наличия основания может быть образование σ -аддукта или отрыв протона [2, 19]. Реакция является орбитально контролируемой, а диазосоединения мягкими реагентами. Гетероциклические соли диазония вступают в данный процесс как с активными, так и с мало реакционноспособными азосоставляющими.

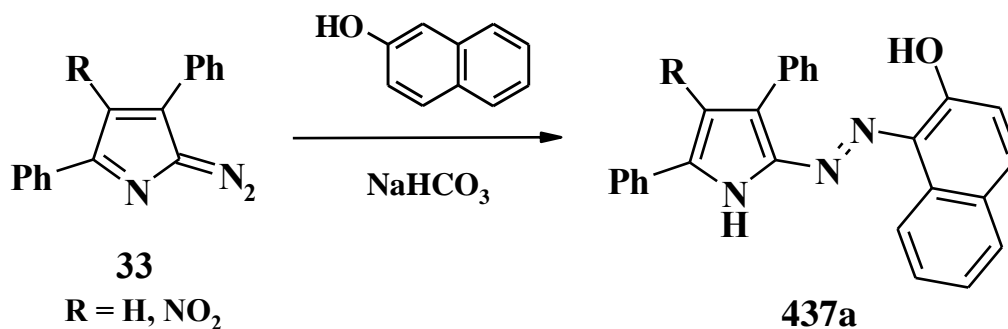
6.1. Реакции азосочетания с активными азоставляющими

Количественное изучение реакций азосочетания гетероциклических диазосоединений проведено в 1971 г. при измерении скорости азосочетания семнадцати гетероциклических ионов диазония с трианионом *R*-кислоты (2-нафтол-3,6-дисульфокислота) и сравнении ее со скоростью азосочетания фенилдиазониевого иона с той же самой азосоставляющей [307]. Все исследованные диазониевые ионы с *R*-кислотой реагировали быстрее, нежели бенздиазониевая соль. Позднее в группе Цоллингера подтвердили эти результаты и объяснили их более детально [308]. Однако авторы изучали высоко реакционноспособные диазоазолы. Реакционная способность солей диазония гетероциклов варьируется в очень широких пределах. Все соли диазония гетероциклов реагируют с активными азосоставляющими. Наименее активны соли диазония пиррола.

Так, реакция сочетания пирроло-3-диазоний хлоридов **29** с фенолами, фенолятом натрия, а также флороглюцином при стандартных условиях азосочетания не идет [30]. Наиболее вероятно соли диазония превращаются в 3-диазопирролы. При добавлении **29** к раствору β -нафтола в гидрокарбонате натрия удалось получить азосоединение **437**, но в следовых количествах. Основная масса соли диазония переходила в диазосоединение **30**, которое выпадало в осадок. При поведении реакции в расплаве 2-нафтола или при кипячении в хлороформе азосоединение **437** было выделено с умеренным выходом [30, 309, 310].

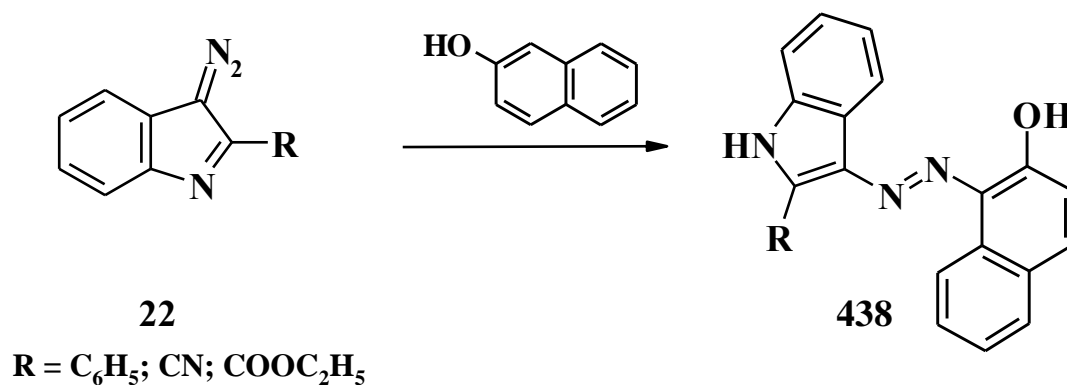


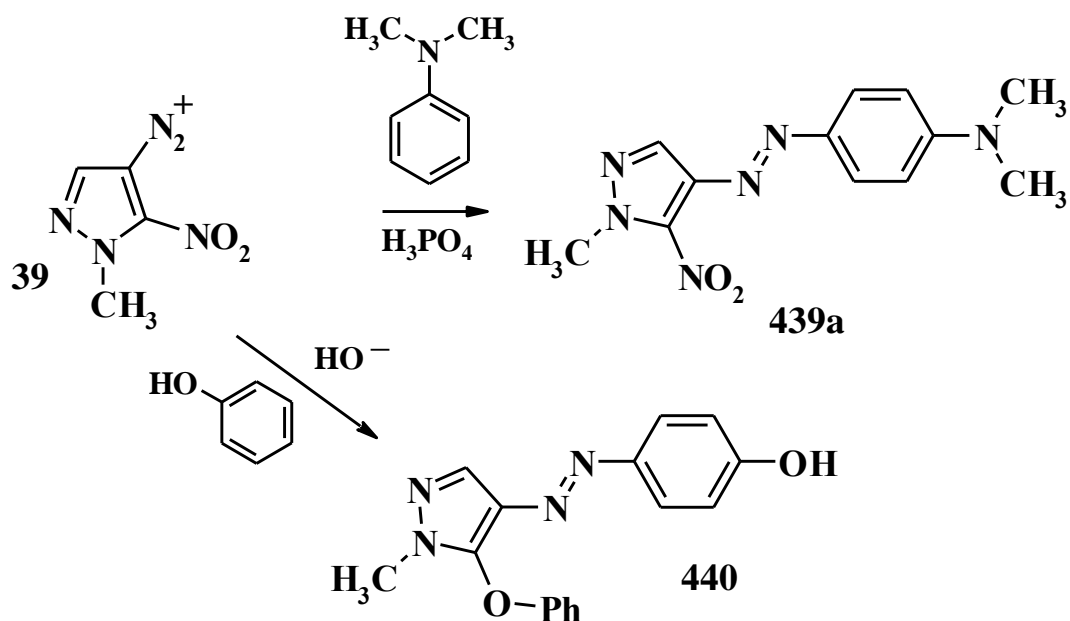
Легко сочетаются в эфире при комнатной температуре с β -нафтолом 2-дiazопирролы **33** с образованием азокрасителей **437a** [31].



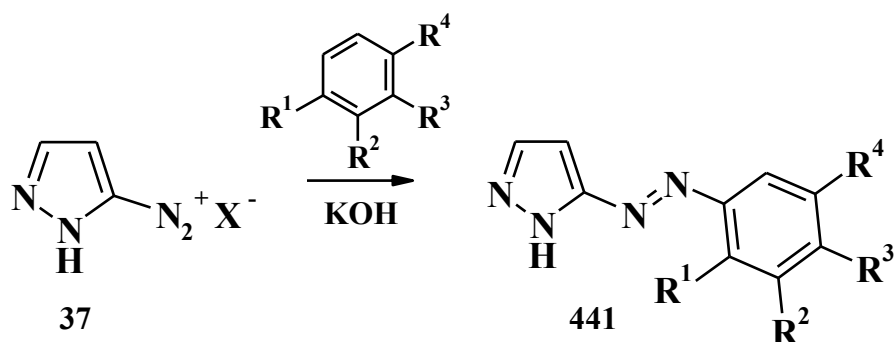
Азосоединения **437a** образуют комплексы с переходными металлами в отличие от азосоединений, полученных из 3-дiazопирролов [31].

Подобно 3-дiazопирролам, 3-дiazоиндолы **22** сочетаются с β -нафтолом, но значительно медленнее [39]. Во всех изученных условиях не удалось провести азосочетание β -нафтола с 3-дiazо-2-фенил-4,5-бензиндолом, а 3-дiazо-2-фенил-6,7-бензиндол с ним реагирует [39].



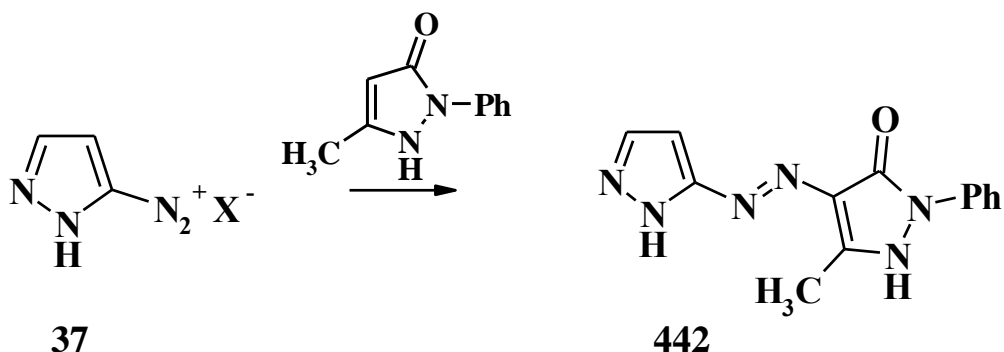


Соли диазония **37** вступают в реакцию азосочетания с фенолом и крезолами с получением азосоединений **441** [311, 315].

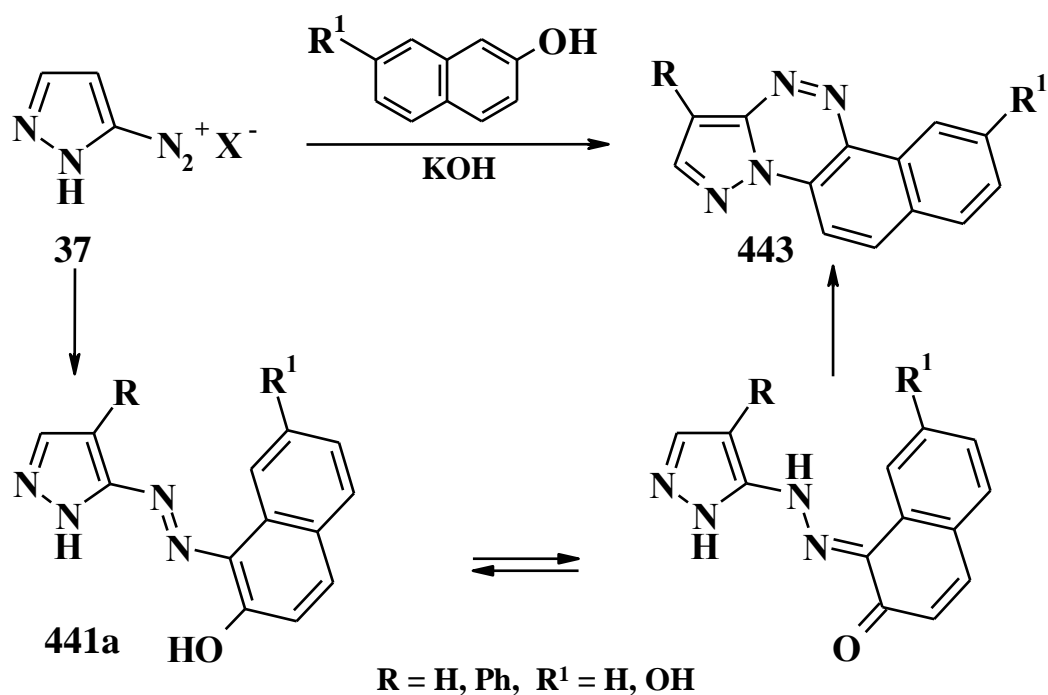


$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}, \text{H}, \text{OH}, \text{H}; \text{H}, \text{CH}_3, \text{OH}, \text{H}; \text{OH}, \text{H}, \text{H}, \text{CH}_3$

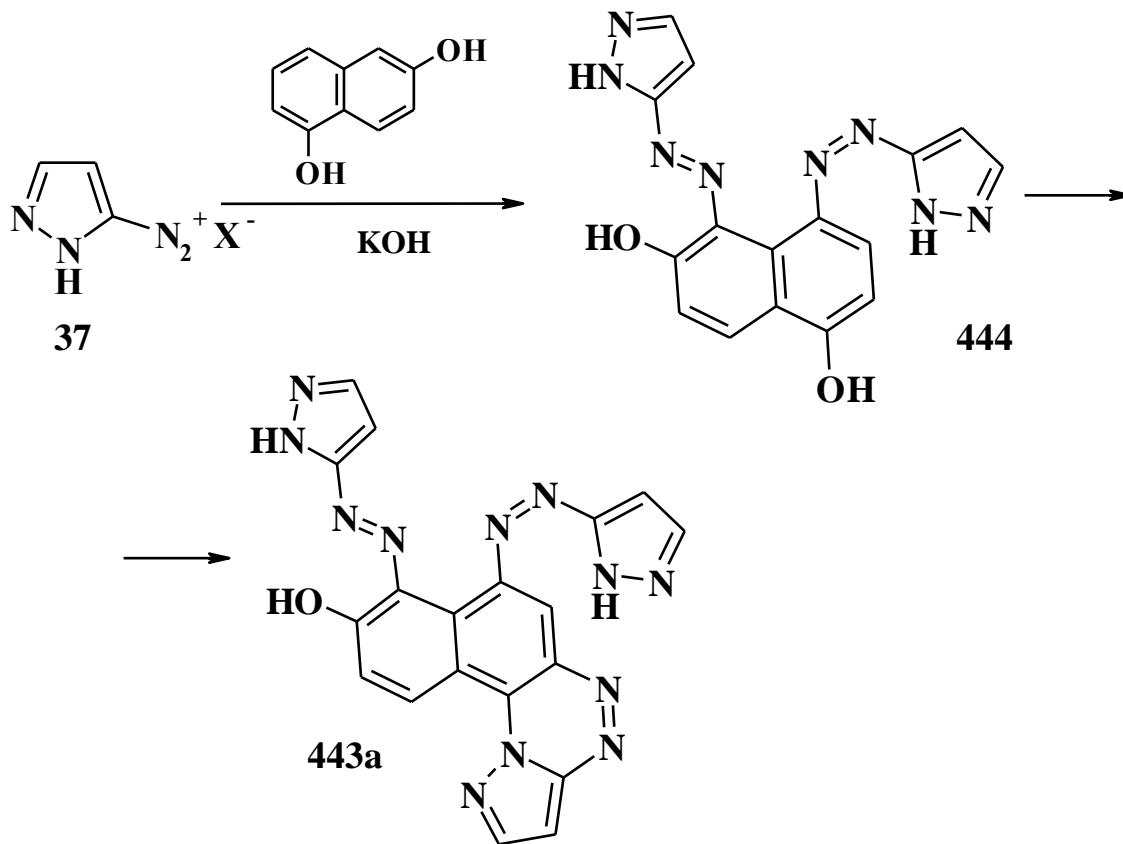
В тех же условиях соединение **37** реагирует с антипирином, давая бис-пиразольное производное **442** [311]:



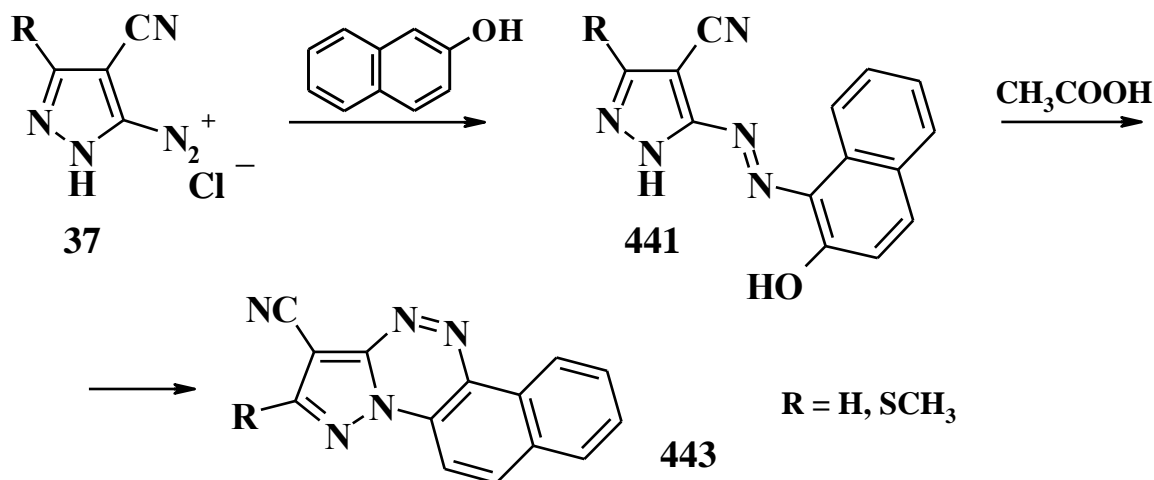
Азосоединение **441a** на основе β -нафтола без выделения из реакционной массы циклизуется в нафтопиразолотриазин **443** [59, 67, 70, 311, 315]. Авторы считают, что азосоединение может находиться в таутомерной форме с соответствующим гидразонохиноном, что облегчает нуклеофильную атаку NH -группы цикла на атом углерода нафталинового кольца.



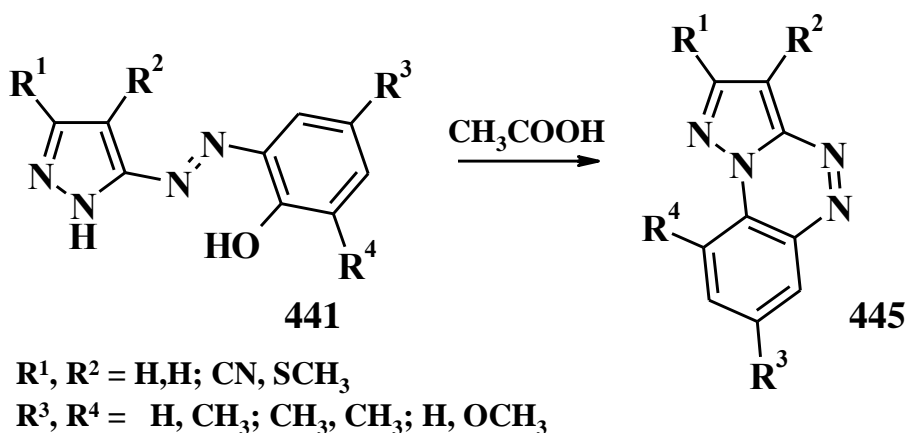
Взаимодействие соли диазония **37** ($R = H$) с 1,6-дигидроксинафталином и его производными [311, 316] приводит к *бис*-азосоединению **444**, а реакция последнего с еще одним молем **37** дает *бис*-азосоединение нафтопиразолотриазина **443a**. Эти соединения уже представляют интерес в качестве азокрасителей [317].



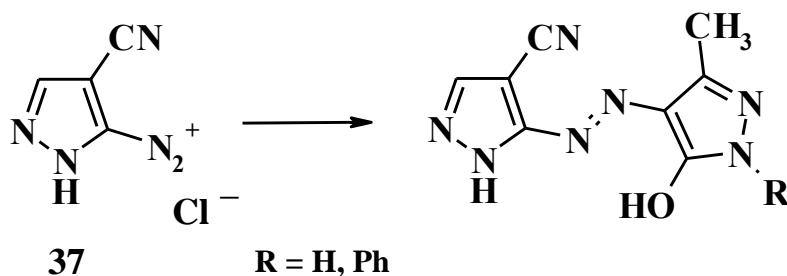
Реакция 4-циано-3-пиразолилдиазоний хлорида **37** и его производных с β -нафтолом идет ступенчато и завершается образованием тетрациклического продукта **443**.



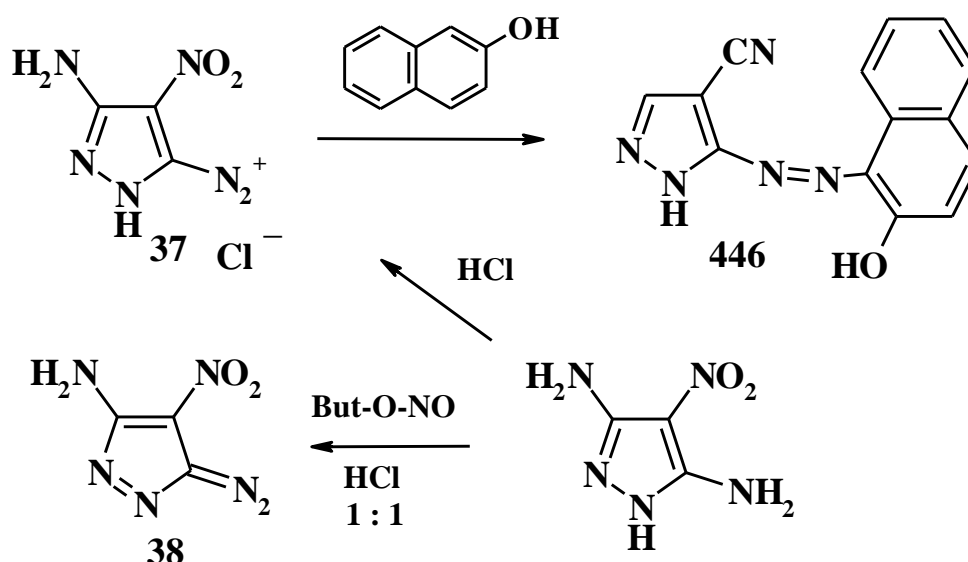
Вначале образуется азосоединение **441**, которое в кислых условиях циклизуется в нафтопиразолотриазин **441** [216, 318]. Кроме нафтильных производных азосоединения **441** при кипячении в уксусной кислоте или этиленгликоле также подвергаются циклизации с получением пиразолобензотриазолов **445** [315].



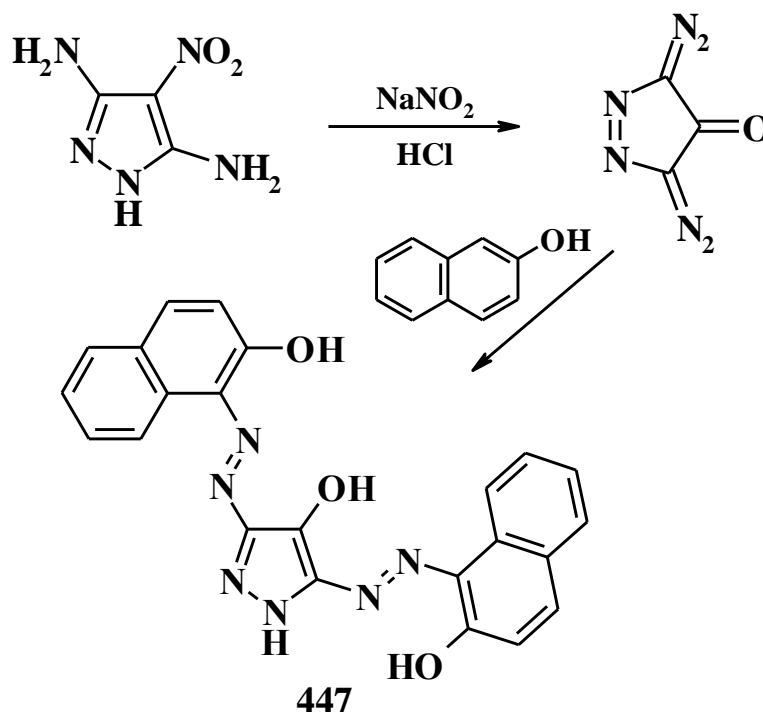
Соединение **37** ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CN}$) вступает в реакцию с антипирином, однако образующееся азосоединение в реакции циклизации не участвует.



Следует отметить необычные реакции 4-нитро-3,5-диаминопиразола [61].

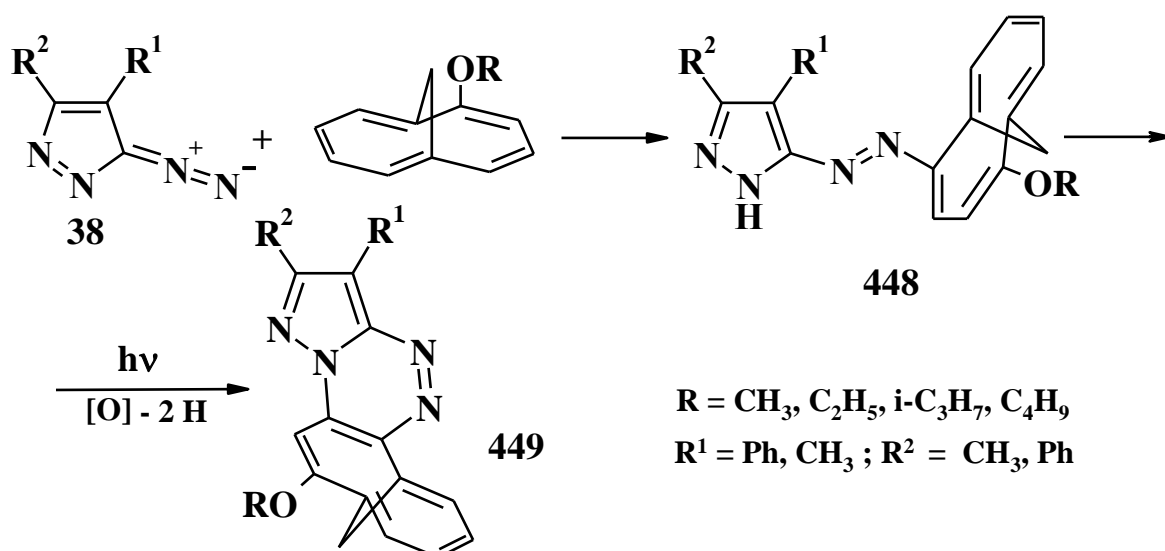


При диазотировании 3,5-диамино-4-нитропиразола бутилнитритом в присутствии HCl, в зависимости от соотношения бутилнитрит : HCl, получены либо производные 3-дiazопиразола **38**, либо соответствующая соль диазония **37**. Эти соединения вступают в реакцию азосочетания с нафтолом, давая азосоединение **446**. Однако при диазотировании диаминонитропиразола нитритом натрия в соляной кислоте был получен *бис*-дiazопиразолон, который также реагирует с нафтолом. В этом случае образуется *бис*-азосоединение **447**:



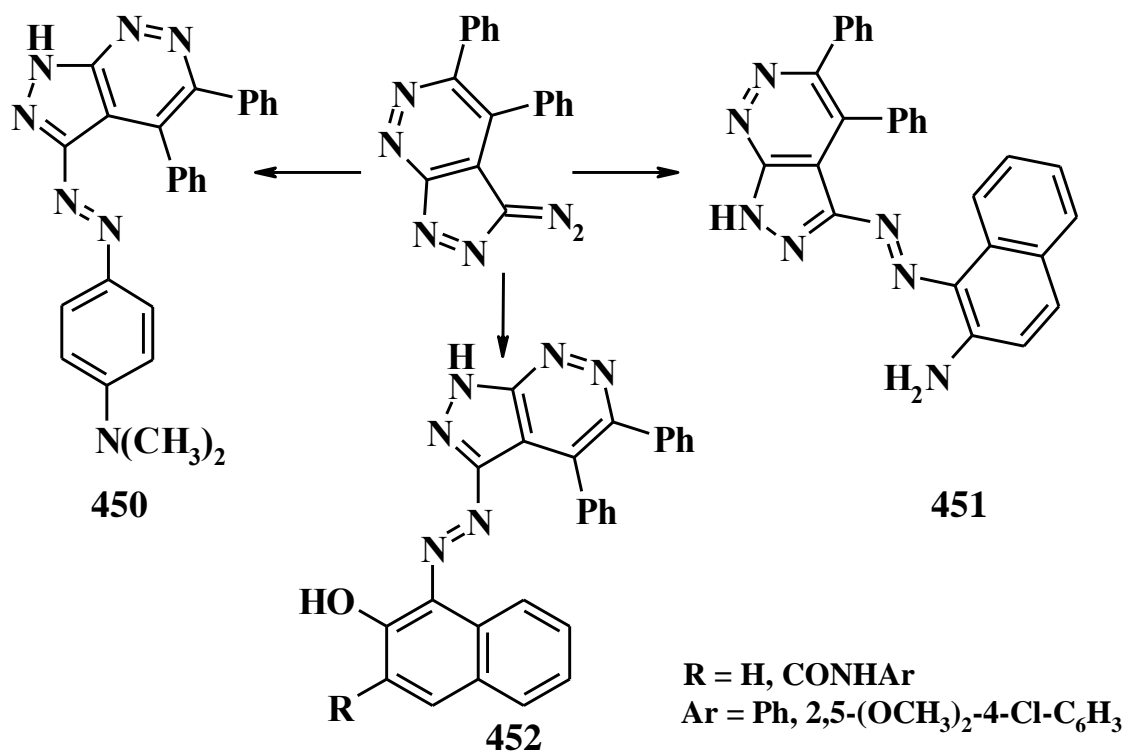
Авторы не сообщают о возможности циклизации этих азосоединений.

С необычной азосоставляющей – 2-алкокси-1,6-метано[10]аннуленами реагируют 4,5-метил- и фенил-3-дiazопиразолы **38** в мягких нейтральных условиях с образованием с хорошими выходами соответствующих азопроизводных **448** виде *Z*-изомера.



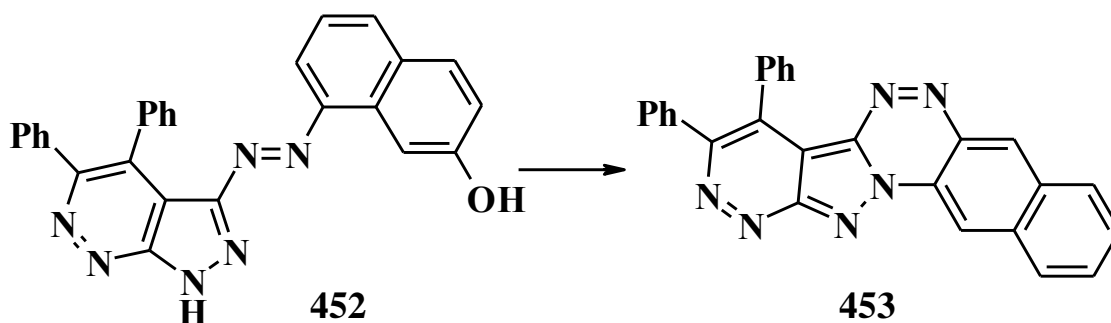
Последние при облучении в присутствии 2,3-дихлор-5,6-дициан-*n*-бензохинона в диоксане циклизируются в производные триазина **449** [319, 320, 321]. Структура полученных соединений строго доказана с помощью РСА. Аналогично 3-диазопиразолам, 3-диазоиндазолы вступают в реакцию азосочетания с аннуленами [319, 320, 321]. Подобно соединениям **37** в реакцию азосочетания вступают и соли диазония индазола и 7-азаиндазола [4].

Также как с СН-активными соединениями, 3-диазо-4,5-дифенилпиразоло[3,4-*d*]пиридазин вступает в реакцию азосочетания [202, 212] с диметиланилином, 2-нафтиламином, β -нафтолом и азотолами, давая азосоединения **450–452**.

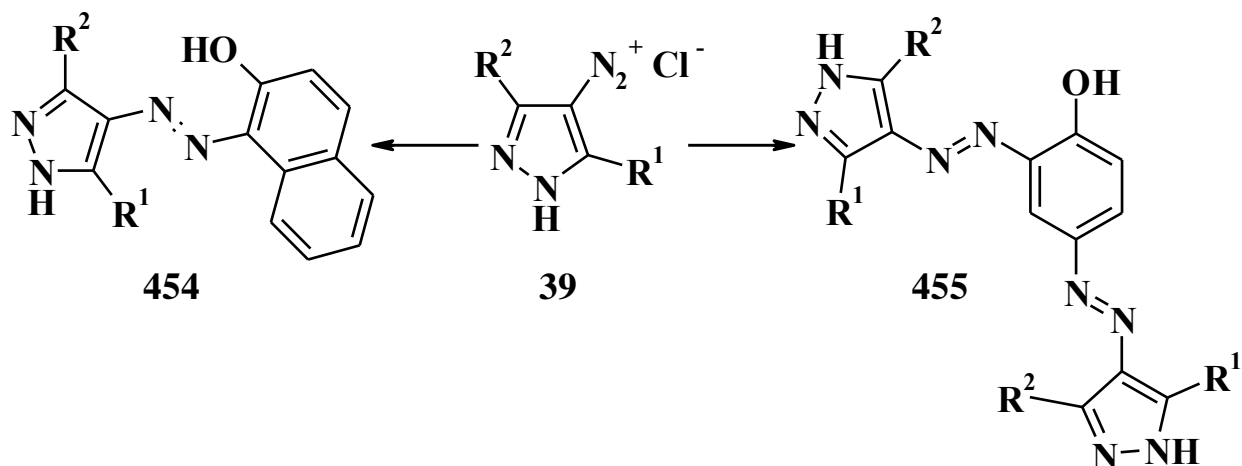


Реакция с аминами идет в этаноле при комнатной температуре, а с нафтолами также в этаноле, но с добавлением соды.

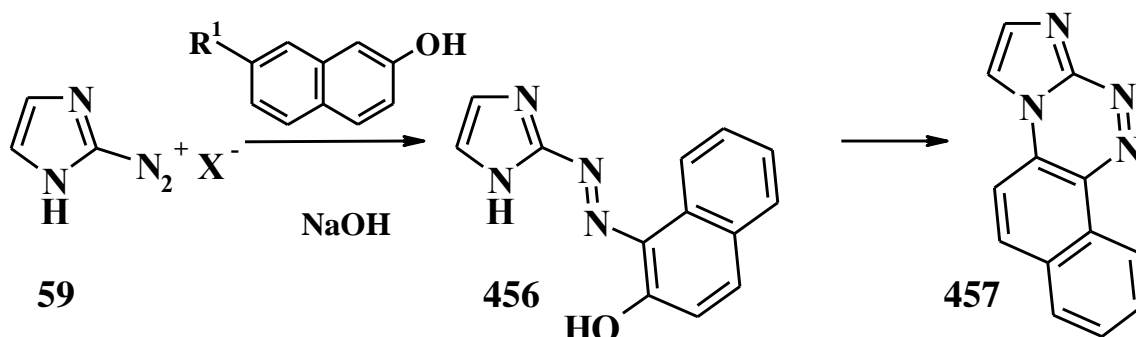
При нагревании **452** (R=H) в уксусной кислоте наблюдается циклизация нафтильного производного с получением полиядерного цикла **453** [202].



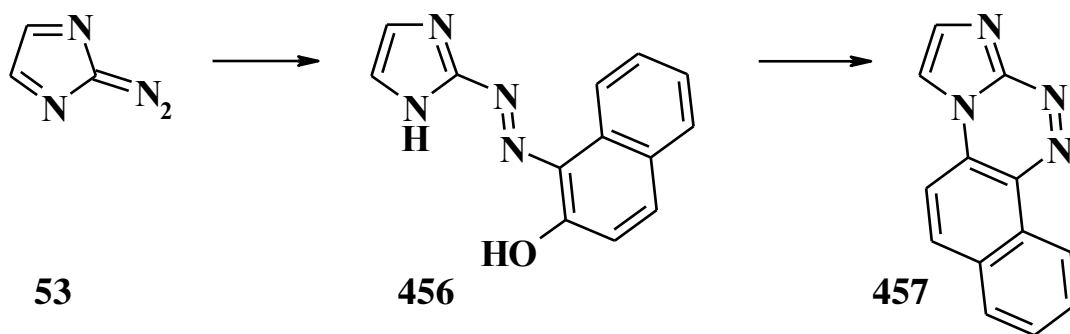
Реакция азосочетания производных пиразолил-4-дiazоний хлорида **39** с β -нафтолом в кислом водном растворе [322] и кипящих органических растворителях с образованием соответствующих азосоединений **454** [32, 33]. Сочетание с фенолами всегда приводит к бис-азапроизводным **455** [323].



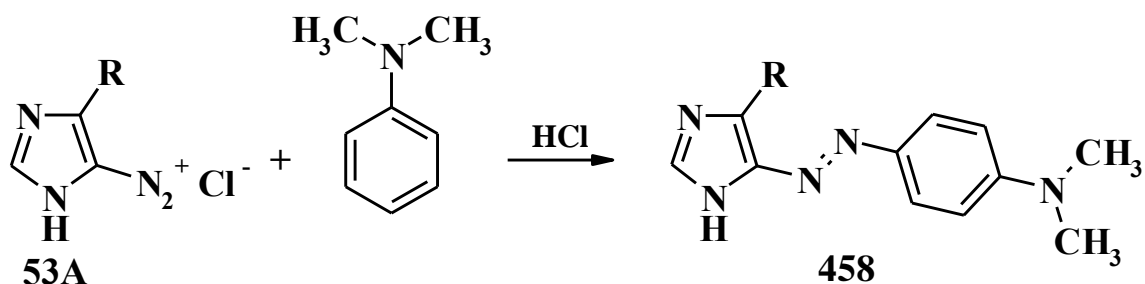
Аналогично реагирует 1-метил-5-нитропиразолилдiazоний хлорид с активными азосоставляющими [313]. Как указывают авторы, выход практически количественный.



В реакцию азочетания с β -нафтолом вступает также и 2-дiazоимидазол с получением азосоединения **456**. При кипячении его в спирте наблюдалась циклизация в нафто[2,1-с]имидазола[2,1-с]1,2,4-триазин **457**.

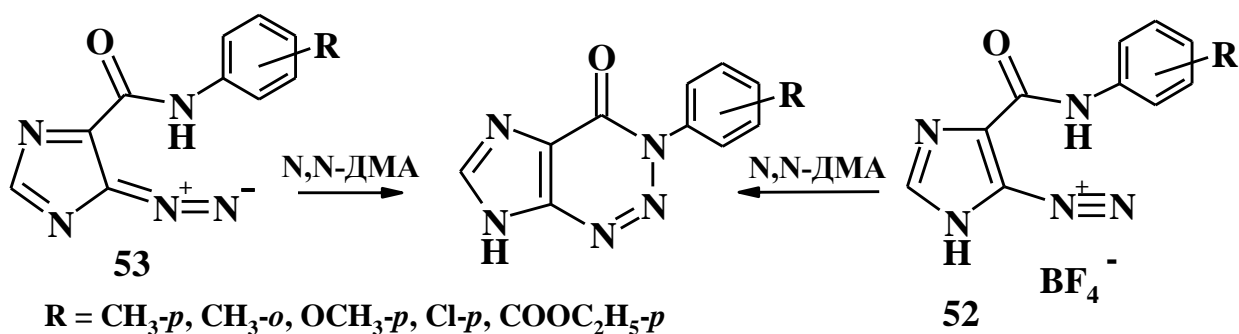


Более подробно этот тип реакций рассмотрен для производных 5-диазоимидазола **53** и солей диазония **53A**. В кислой водной среде соли диазония **53A** быстро реагируют с *N,N*-диметиланилином (*N,N*-ДМА), давая азосоединения **458** [87, 88, 90, 95, 97, 125, 142].

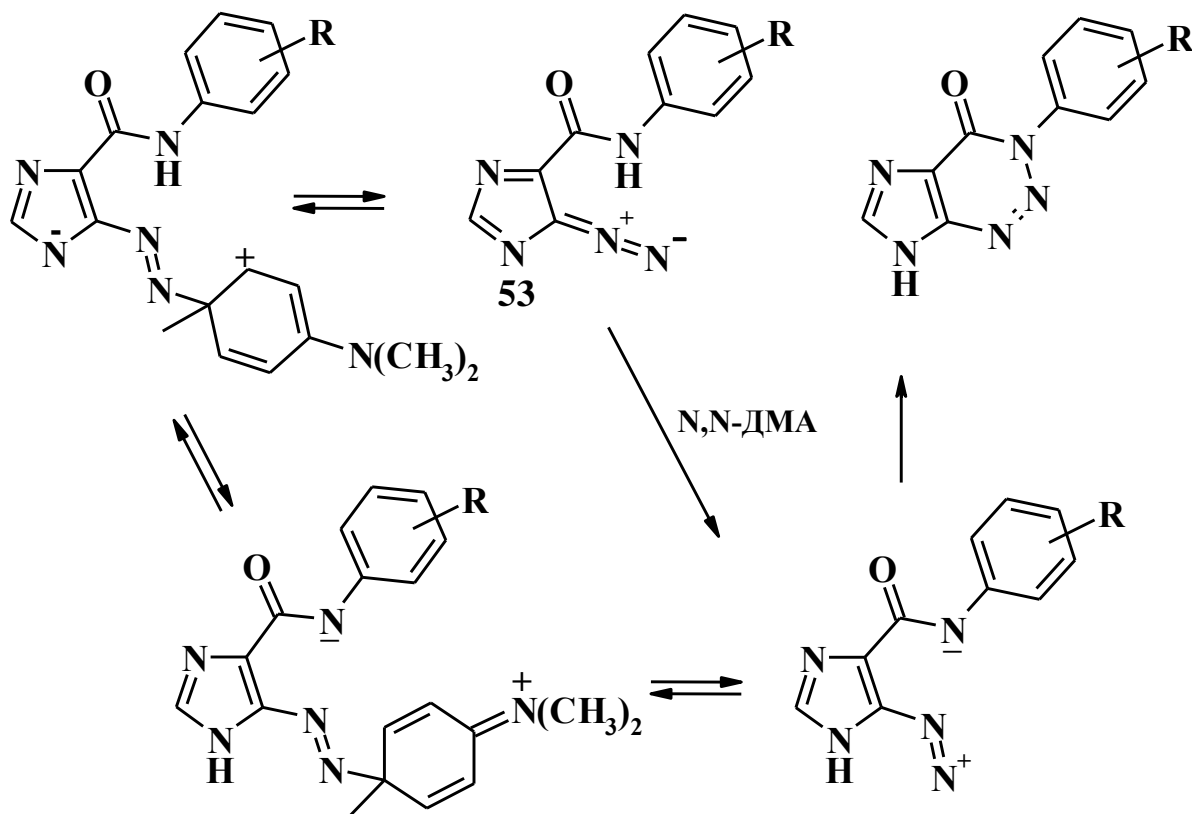


$\text{R} = \text{H, Cl, NO}_2, \text{CONH}_2, \text{CONHCH}_3, \text{CONHPh, COOC}_2\text{H}_5, \text{COSCH}_3, \text{CN}$
 $\text{COMorpholyl, COPiperidinyl}$

При проведении данной реакции в апротонной среде [265, 324] (CHCl_3 , CH_3CN) с 4-нитро-5-диазоимидазолом и эфиром 5-диазоимидазол-4-карбоновой кислоты при комнатной температуре с выходами 60 и 53 % в течение 65 и 75 ч, соответственно, образуются азосоединения **458**. Однако время реакции существенно увеличивается. Проведение аналогичной реакции с 5-диазоимидазол-4-*N*-метилкарбоксамидом в течение 60 ч приводит к образованию азосоединения лишь с выходом 32 %. Хроматографически в реакционной массе также фиксировалось присутствие 3-метилимидазо[4,5-*d*][1,2,3]триазин-4-она. Проведение реакции азосочетания диазосоединений и солей диазония имидазолкарбоксариламидов с эквимольным и десятикратным избытком *N,N*-диметиланилина в ледяной уксусной кислоте, ацетонитриле и хлороформе привело к образованию только производных 3-арилазагипоксантина.



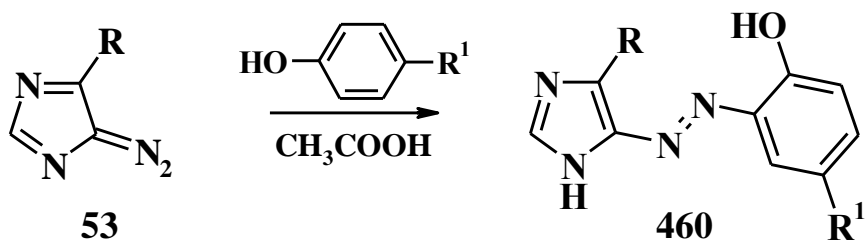
При взаимодействии в ледяной уксусной кислоте основным продуктом также является имидазотриазинон, хотя хроматографически фиксировалось следовое образование азосоединения. Вероятно, происходила частичная ионизация ариламидной группы за счет протонирования диметиламиногруппы азосоставляющей компоненты. Либо ионизация происходила в молекуле σ -аддукта. Можно представить следующий механизм данного превращения:



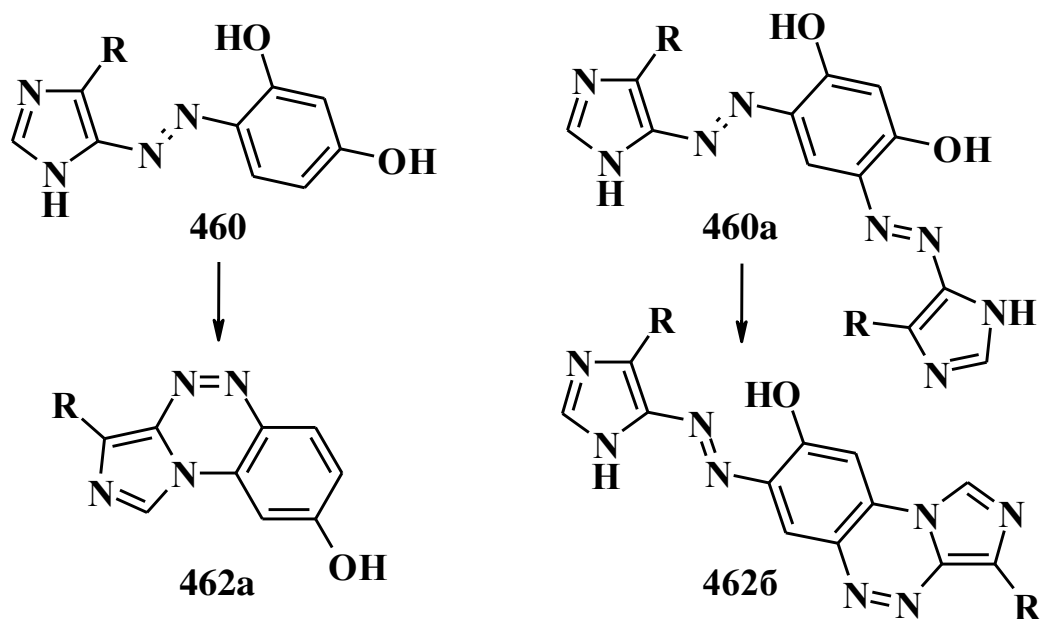
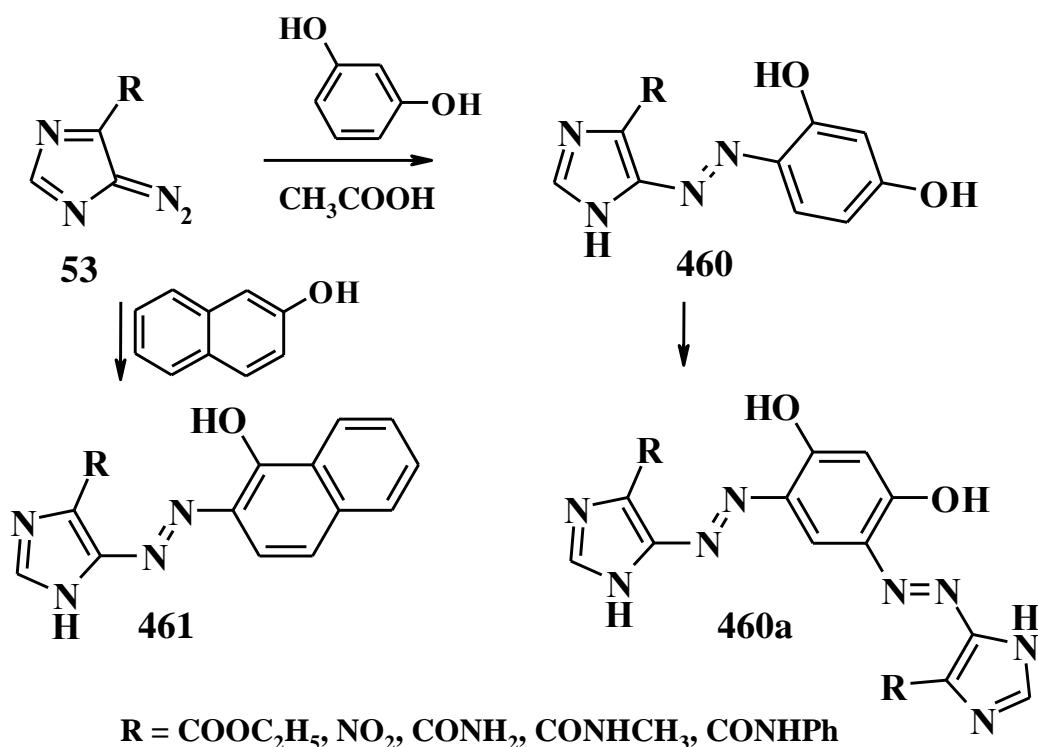
Однако следует подчеркнуть, что при реакциях всех диазоимидазолов с *N,N*-диметиланилином азосоединения были выделены в присутствии исходных диазосоединений в реакционной массе, то есть данные превращения до конца не проходят даже в течение 4 месяцев.

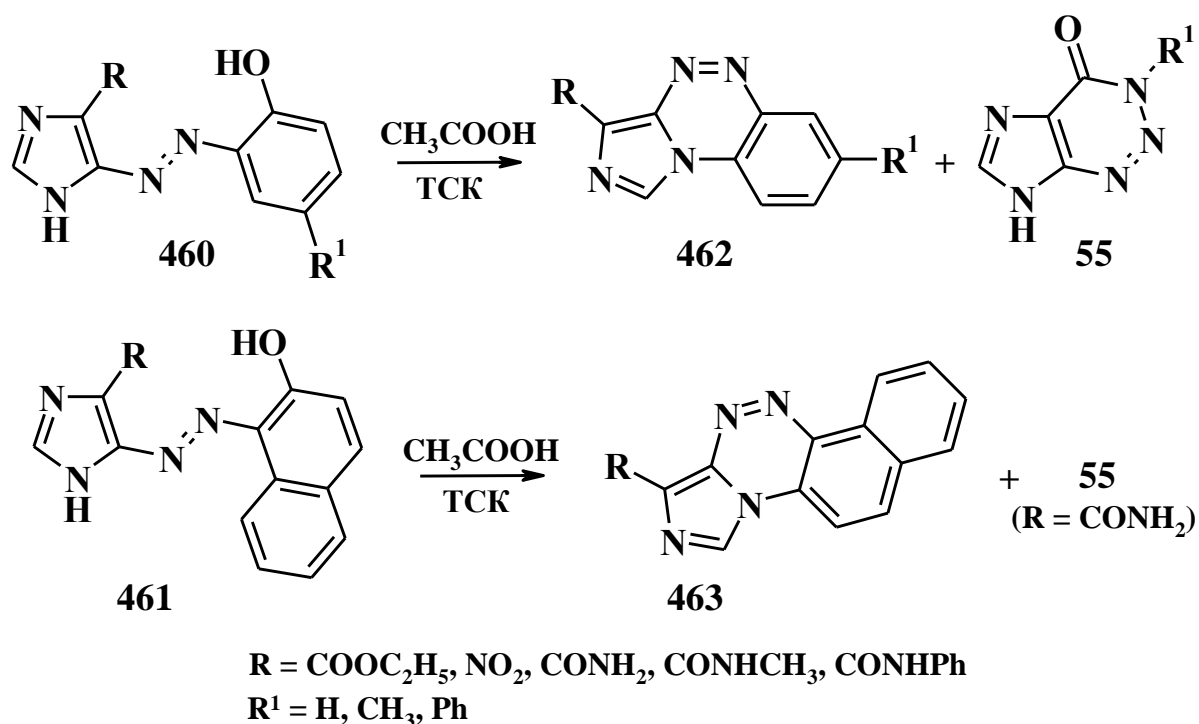
Легко происходит реакция с фенолами и нафтолом [87, 95, 325] в водных средах. При взаимодействии диазоимидазолов **53** с фенолами были выделены азосоединения **460**. С резорцином и β -нафтолом азосоединения **460** и **461** выделены с выходами 74 и 70 %, соответственно. Однако [324] при наличии в имидазольном цикле карбоксамидных групп, также как и при взаимодействии с диметиланилином, наблюдалась реакция внутримолекулярной циклизации с получением производных 2-азагипоксантина. Использование имидазолдiazоний фторборатов позволило получить соединения **461**. В абсолютном ацетонитриле реакция проходит полностью в течение 3–5 ч с образованием 4-арилкарбамоил-5-(2'-нафтоил)азоимидазолов **461** с выходом 50–60 %. Побочным продуктом данного превращения являются производные 1-фенилазагипоксантина (20–35 %), очистка от них целевых азосоединений значительно затруднена. Проведение реакции в ледяной уксусной кислоте

позволило повысить выход соединений **461** до 82–90 % и избежать проблем, связанных с разделением реакционных смесей.



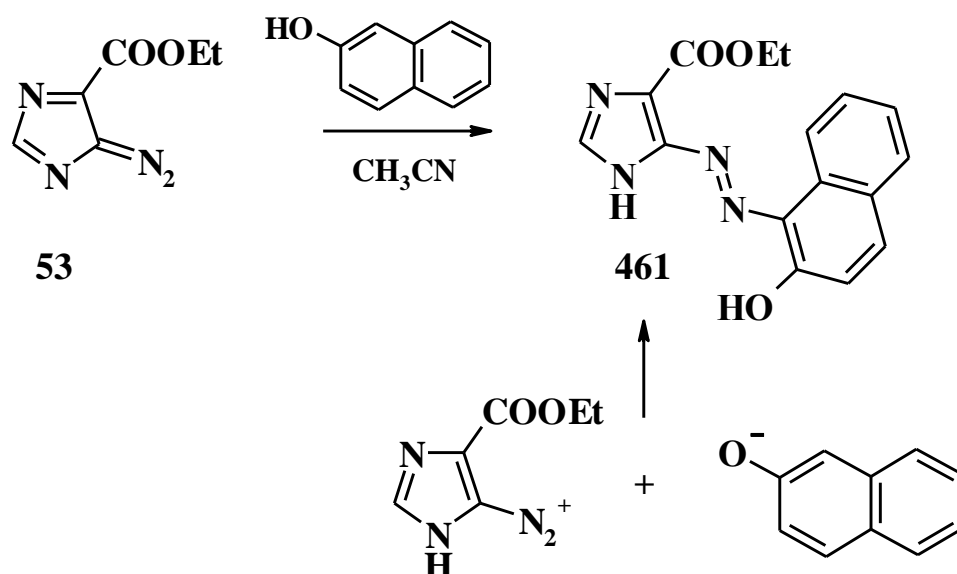
R = COOC₂H₅, NO₂, CONH₂, CONHCH₃, CONHPh
R¹ = Cl, CH₃,



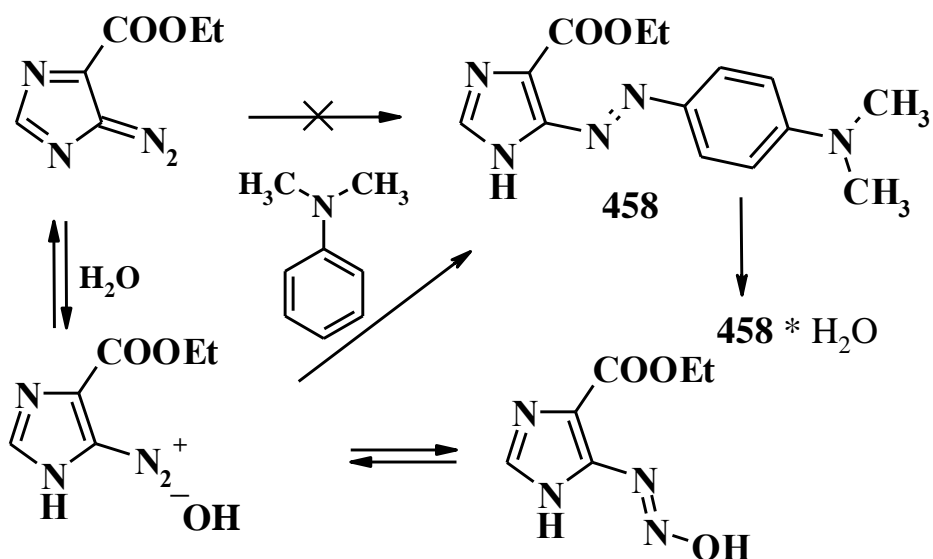


Некоторые затруднения возникли при азосочетании с крезолами [324]. Азосоединения **460** удалось получить лишь при кипячении в ледяной уксусной кислоте в течение 3–5 ч с выходом 56–74 %, причем следует отметить, что реакция с *m*-крезолом протекает быстрее и приводит к образованию продуктов сочетания с большими выходами. Выдержка реакционной массы, содержащей диазосоединения **53** ($\text{R} = \text{COOEt}, \text{NO}_2$) и *m*-крезол в хлороформе, в течение 4 месяцев (до исчезновения диазопроизводных) также позволяет получить соединения **460**, но с выходом, не превышающим 27 %. В аналогичных условиях *n*-крезол в реакцию не вступает.

При проведении реакции этилового эфира 5-диазоимидазол-4-карбоновой кислоты (**53a**) с β -нафтолом (выдержка в течение 14 дней в сухом ацетонитриле) было получено азосоединение **461**.

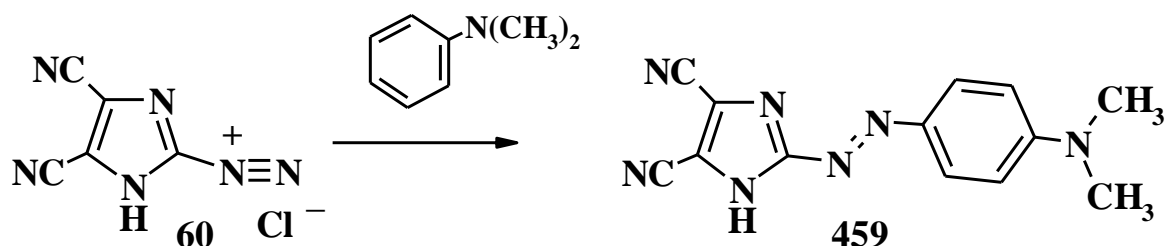


Однако в данном случае возможна взаимная ионизация обеих компонент. По мере истощения реагентов скорость реакции уменьшается. В случае с диметиламином ионизация невозможна. Проведение реакции в сухом ацетонитриле приводило лишь к незначительному количеству азосоединения. Выдержка реакционной массы в течение шести месяцев при комнатной температуре не изменяла содержание азосоединения. Повышение температуры реакции нецелесообразно из-за карбенового расщепления **53a**. По всей вероятности, следовые количества воды давали соль диазония, но по мере связывания воды за счет гидратации с азосоединением **458** реакция останавливалась.

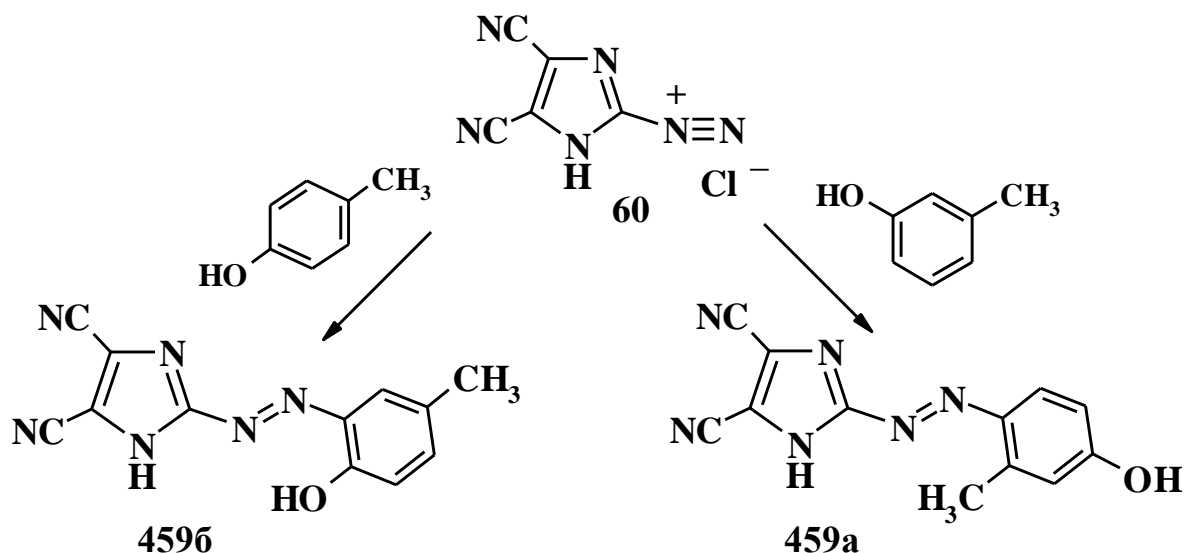


Следовательно, в реакции азосочетания участвуют только соли диазония имидазолов, а не диазоимидазолы.

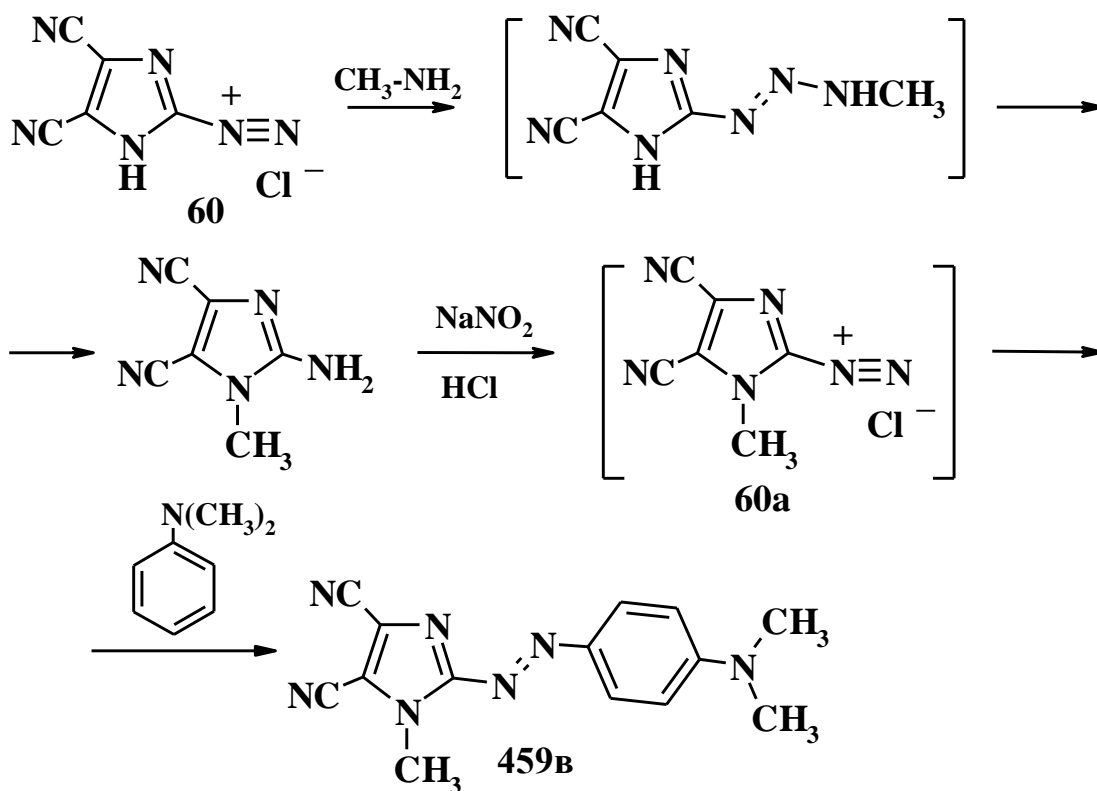
Подтверждением данного вывода является то, что соль 4-нитро-5-диазония в 15 % водном растворе серной кислоты, а соль этилового эфира 4-карбоксиимидазол-5-диазония в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре быстро сочетаются с диметиланилином, давая азосоединения **458**. Также практически мгновенно происходит сочетание соли 4,5-дицианоимидазол-2-диазония (**60**) с диметиланилином в сухом ацетонитриле с получением 2-[*n*-(*N,N*-диметилфенил)]азоимидазол-4,5-дикарбонитрила (**459**) с выходом 96 %.



При кипячении в уксусной кислоте хлорида 4,5-дицианоимидазол-2-диазония с *m*- и *p*-крезолами в течение 1 и 4 ч образуются азосоединения **459a,b** с выходом 46 и 34 %, соответственно.



При изучении свойств диазосоединения [160] нами неожиданно был получен 1-метил-2-амино-4,5-дицианоимидазол, диазотирование которого и сочетание с диметиланилином приводило к азосоединению **459в**.

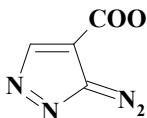
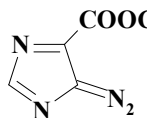
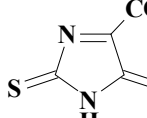
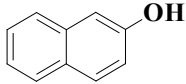
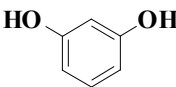


Для сравнения реакционной способности диазоазолов проведено взаимодействие этиловых эфиров 5-диазопиразол-4-карбоновой кислоты (**38**), 2-тио-5-диазоимидазол-4-карбоновой кислоты (**53л**) и 5-диазоимидазол-4-карбоновой кислоты (**53а**) с нафтолом и резорцином. Установлено, что скорость сочетания гомологичного диазопиразола существенно выше, нежели диазоимидазола. При введении в положение 2 имидазольного кольца электронодонорного заместителя взаимодействие осуществляется значительно медленнее. Существенное различие во времени протекания реакции и выходу

дах соответствующих азосоединений можно объяснить участием в превращениях различных форм реагирующих диазосоединений, что также подтверждает сделанный нами ранее вывод о том, что в ледяной CH_3COOH диазосоединения легко переходят в соли диазония.

Таблица 6.1.1.

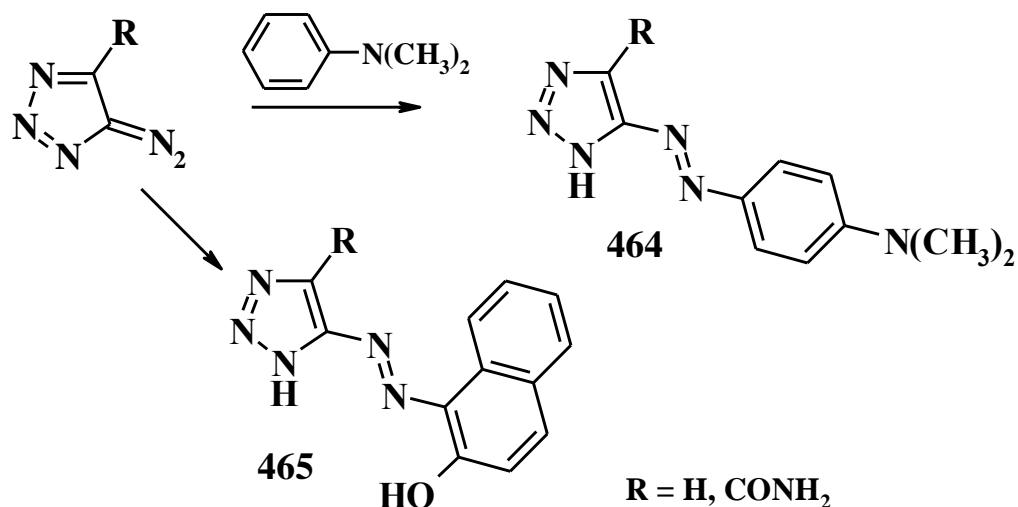
Условия взаимодействия диазосоединений и их солей диазония с нафтолом и резорцином

	 38		 53a		 53л
Условия реакции	CH_3COOH	CH_3CN	CH_3COOH H	CH_3CN	CH_3CN
	17 ч, $t_{\text{комн}}$, 90%	4 дн, $t_{\text{комн}}$, 71%	30 мин, Δ , 85%	14 дн, $t_{\text{комн}}$, 53%	30 дн, $t_{\text{комн}}$, 44%
Условия реакции	6 н. HCl	CH_3CN	CH_3COOH H (6 н. HCl)	CHCl_3 (CH_3CN)	CH_3CN
	1 ч, $t_{\text{комн}}$, 67%	12 дн, $t_{\text{комн}}$, 45%	3 (1,5) ч, $t_{\text{комн}}$, 62 (55)%	реагенты 1:1, 25 дн, $t_{\text{комн}}$, смесь	30 дн, $t_{\text{комн}}$, Следы

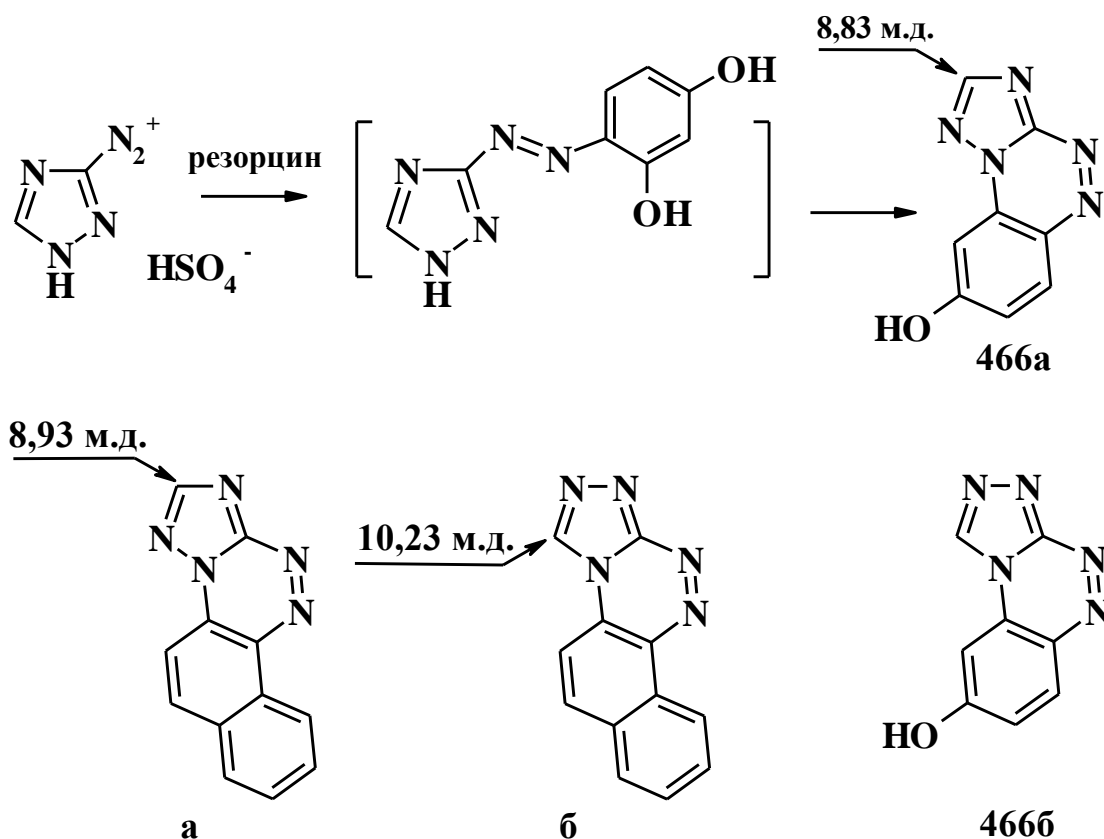
Взаимодействие диазосоединения **53a** в хлороформе с эквимольным количеством резорцина приводит к образованию двух продуктов – моно- (**460**) и бис-азосочетания (**460a**). При кипячении смеси этих соединений в уксусной кислоте в течение 4 ч в присутствии каталитических количеств серной кислоты с выходами 34 и 10 % были получены соответствующие производные имидзотриазина **462** и **462a**. Протекание побочной реакции бис-азосочетания удастся предотвратить при использовании 10-кратного избытка азосоставляющей. При этом промежуток времени, необходимый для полного завершения процесса образования азосоединения **460**, снижается до 24 ч, а выход увеличивается до 58 %.

В отличие от азосоединений пиразола при проведении реакции азосочетания не наблюдалась циклизация в производные 1,2,4-триазина. Циклизацию соединений **460** и **461** удалось провести при нагревании в уксусной кислоте в присутствии толуолсульфокислоты (ТСК). При наличии в соединениях **460** амидных групп наряду с полициклическими продуктами **462** образуются производные 2-азагипоксантина **55**. В случае нафтилазосоединений **463** при наличии карбоксамидных групп в основном образуются производные азагипоксантина, выход соединений **463** составляет лишь 14–17 %. Объяснение образования продуктов **55** приведено в разделе 6.2.

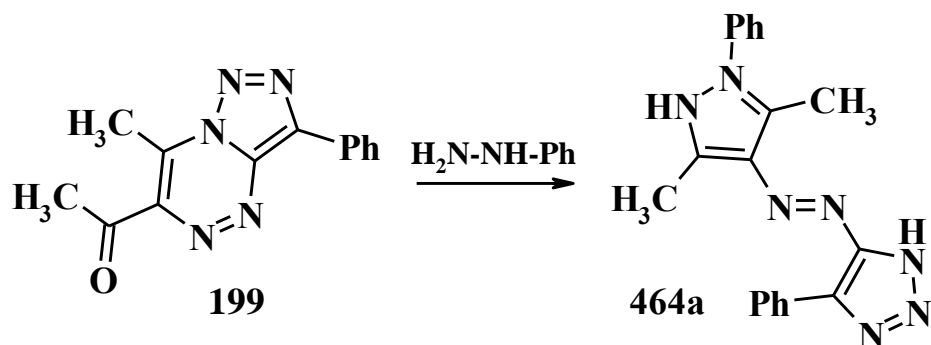
В реакцию азосочетания с диметиланилином и нафтолом легко вступают 5-диазо-1,2,3-триазины. Так, 5-диазо-1,2,3-триазины реагируют в кислой среде с *N,N*-диметиланилином и β -нафтолом [67, 87, 153].



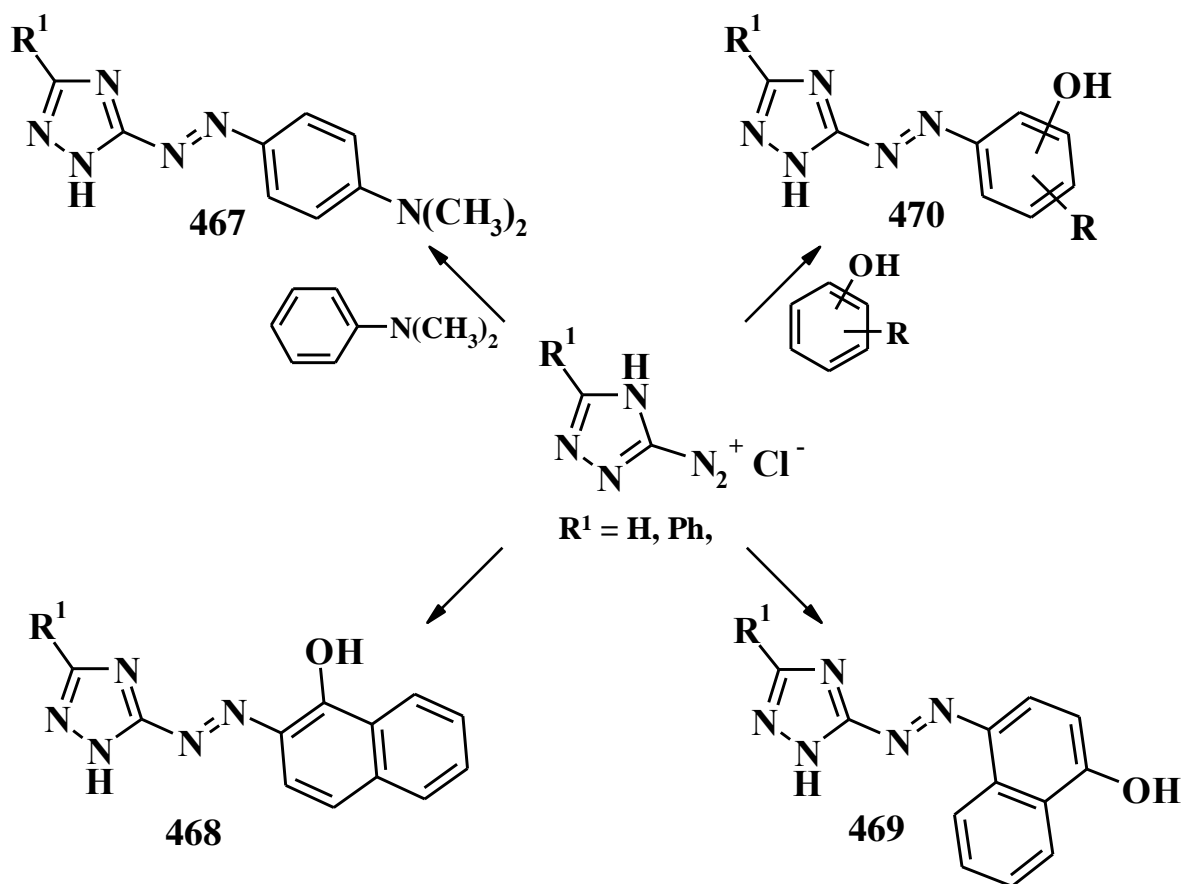
Азосочетание сульфата 1,2,4-триазол-3-дiazония в 25 и 50 % серной кислоте приводит к образованию только бенз[2,1-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*c*]-*as*-триазина **466a** с 68 % выходом (в пересчете на исходный аминотриазол **47e**). Выбор между структурами **466a** и **466b** в пользу соединения **466a** был сделан на основании сопоставления химического сдвига протона, расположенного в триазиновом кольце трициклической системы, в спектре ¹H ЯМР продукта превращения с описанными в литературе [67] для нафтоотриазолотриазинов.



Необычный случай получения азосоединения 1,2,3-триазола приведен в работе [209]. При взаимодействии триазолотриазина, полученного из 4-фенил-5-диазо-1,2,3-триазола (**66**) и ацетилаcetона, с фенилгидразином образуется азосоединение **464a**.



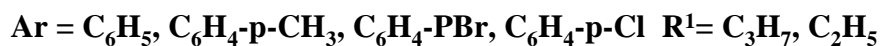
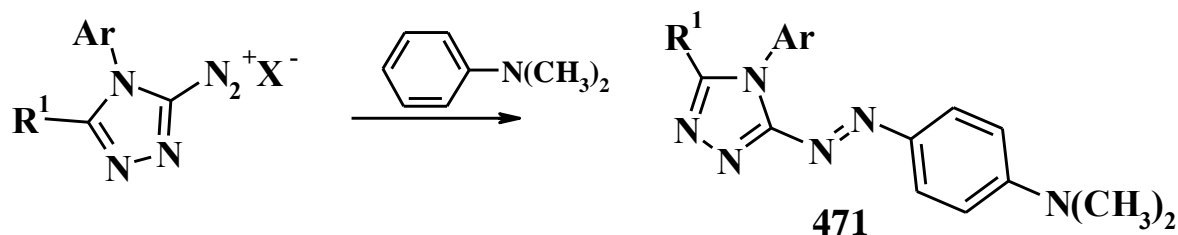
Также легко с активными азосотавляющими реагируют 3-диазо-1,2,4-триазолы, либо их соли диазония (**63**). С *N,N*-диметиламином, β -нафтолом и фенолами данные соединения дают соответствующие азопроизводные [10, 67, 326–328].



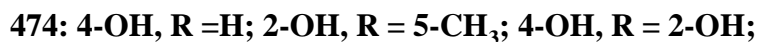
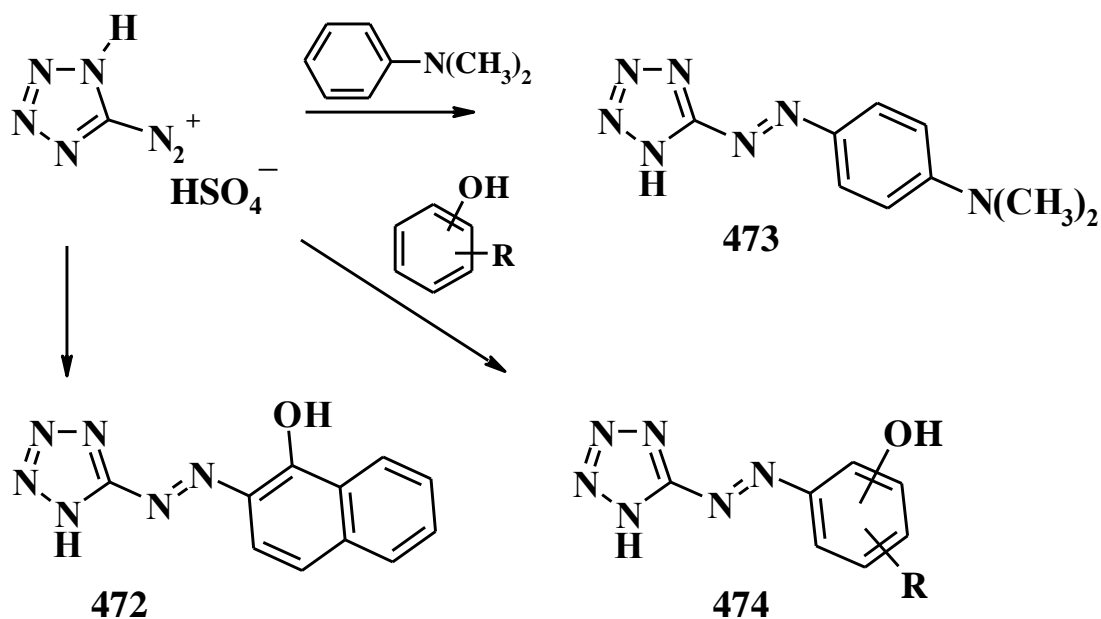
4-OH, R = H; 4-OH, R = 2-CH₃; 4-OH, R = 3-CH₃; 2-OH, 3,5-CH₃; 2-OH, 5-CH₃;

В работе [10] при диазотировании 2-амино-1,3,4-триазола вначале образуется нитрозамин **5**, который в кислой среде переходит в соль диазония, а

затем полученный раствор приливают к раствору азосоставляющей. Аналогично с 5-арилпроизводными проводили сочетание с *N,N*-диметиланилином.



Высокорекреационным соединением является соль диазония тетразола (69). Сочетание проводят прибавлением раствора азосоставляющей к сернокислому раствору 69. Выделение диазосоединения не проводят (чрезвычайно взрывоопасно!). Фенолы и нафтол растворяют в щелочи, *N,N*-диметиланилин – в слабой кислоте. Полученную суспензию доводят до определенной pH – либо подкисляют, либо подщелачивают, и азосоединение отфильтровывают [67, 327].

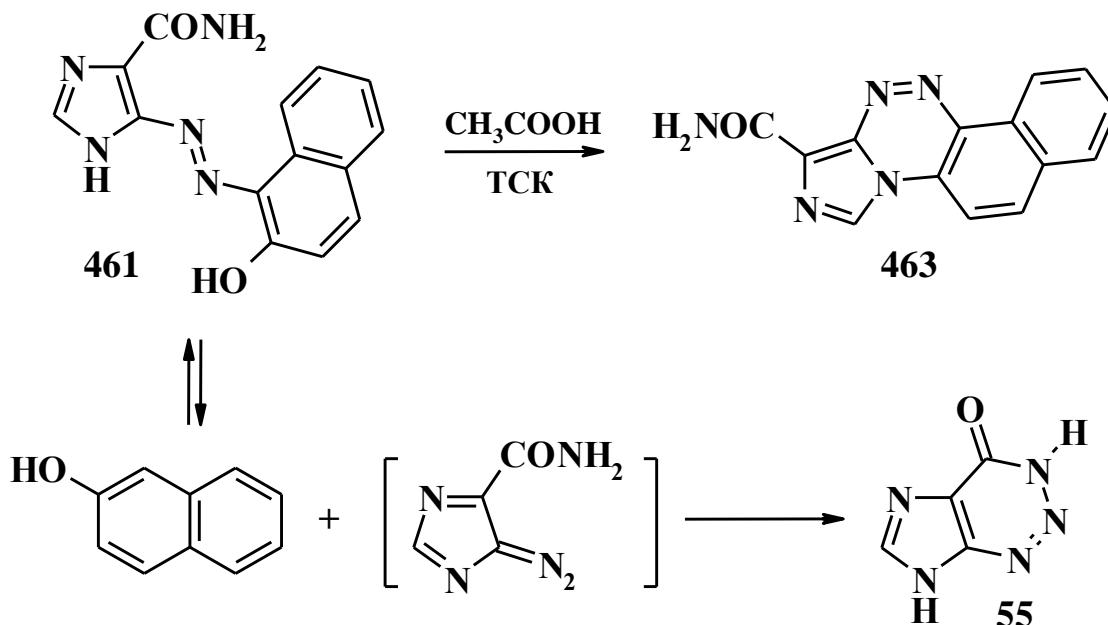


Реакция идет практически мгновенно, выход продуктов 472–474 высокий. Соединение 472 при кипячении в уксусной кислоте или метаноле циклизуется в нафто-*as*-триазол.

Таким образом, в реакции азосочетания с активными азосоставляющими вступают все гетероциклические диазосоединения. Единственной реакционноспособной формой являются соли диазония.

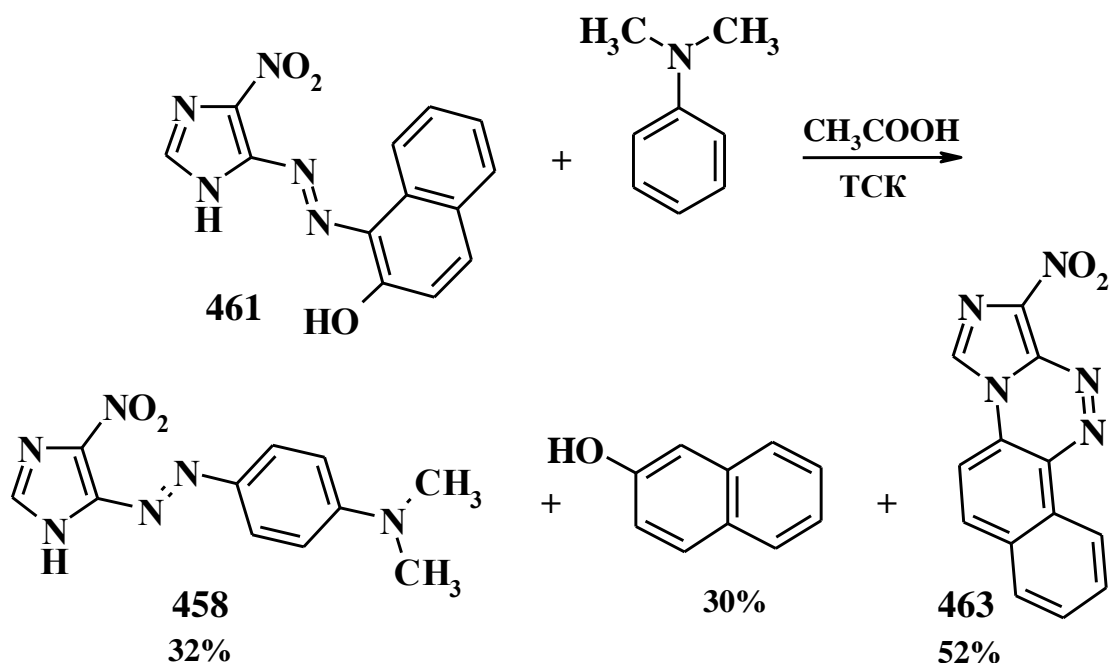
6.2. Обратимость реакции азосочетания

Как отмечалось в разделе 6.1., при циклизации азонафтольного производного **461** ($R = \text{CONH}_2$) при нагревании в уксусной кислоте в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (ТСК) соединение **463** было получено с выходом лишь 14 %.

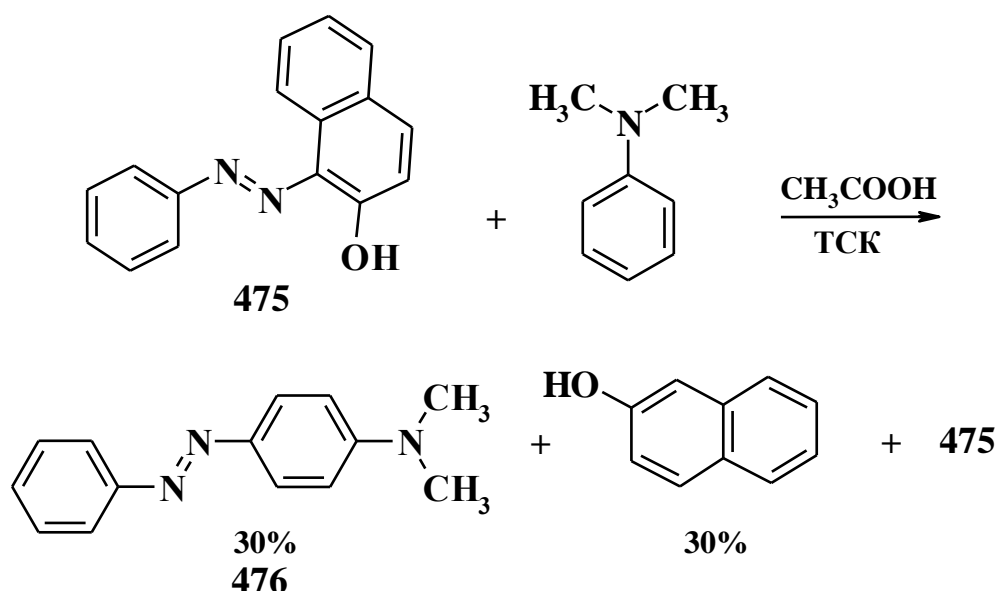


С помощью колоночной хроматографии на силикагеле были выделены 2-азагипоксантин и β -нафтол [329]. Полученный результат можно интерпретировать как обратимость реакции азосочетания. Однако данная гипотеза кажется маловероятной, т.к. реакция азосочетания исследовалась более ста лет. Выделение азагипоксантина и нафтола возможно при появлении диазосоединения **536**, при этом внутримолекулярной ловушкой для диазогруппы является карбоксамидная группа. Также и при циклизации азосоединений **460**, содержащих в *o*-положении фенильного ядра гидроксигруппу, а в имидазольном цикле карбоксамидные группы, зафиксировано в реакционной массе существенное количество производных 2-азагипоксантина [325].

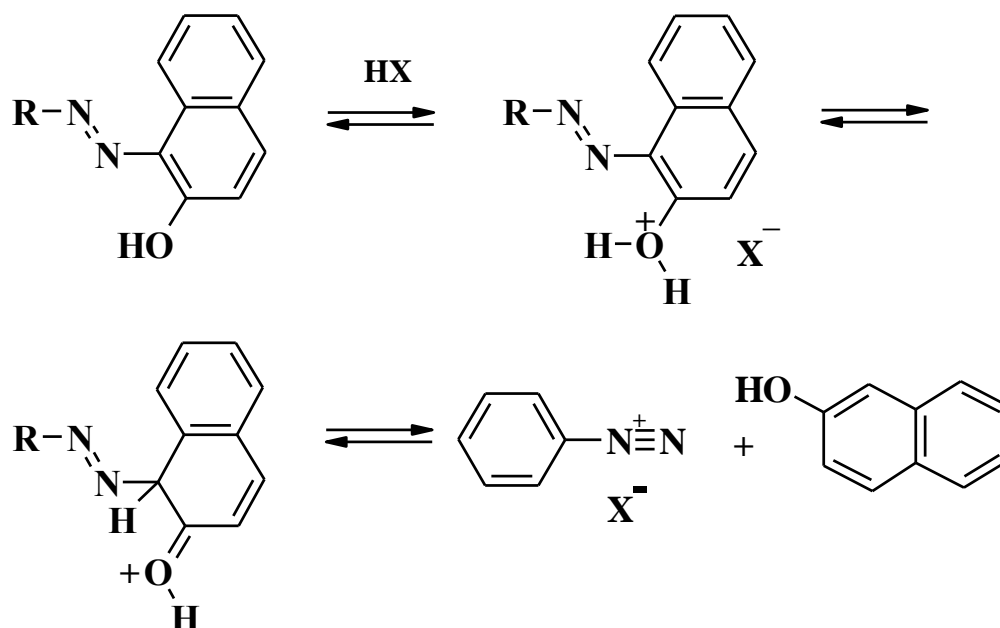
Как известно [330], в кислой среде *N,N*-диметиланилин является более реакционноспособным, чем нафтол. Нами была предпринята попытка введения внешней ловушки для диазосоединения – *N,N*-диметиланилина, а в качестве исходного азосоединения выбрано азосоединение **461**, содержащее в имидазольном цикле нитрогруппу. При образовании в процессе разложения диазосоединения оно уже не сможет дать продукт внутримолекулярной циклизации. При проведении реакции в тех же условиях с выходом 32 % получено азосоединение **458** [329], при этом выход продукта циклизации **461** в нафтоимидазотриазин **463** составлял 52 %. Разделение полученных соединений осуществлялось с помощью колоночной хроматографии. Выход β -нафтола был около 30 %.



В данном процессе идут две конкурирующие реакции, основная – циклизация азосоединения (52 %). Побочная – реакция, обратная азосочетанию, с получением диазосоединения и его взаимодействие с *N,N*-диметиланилином (32 %). Для подтверждения общего характера обратимости реакции азосочетания в тех же условиях проведено взаимодействие фенилазо-2-нафтола (**475**) с диметиланилином, был выделен фенилазодиметиланилин **476**.



Продукты выделялись также с помощью колоночной хроматографии. Маршрут обратной реакции не может совпадать с маршрутом прямой, т.к. имеются атомы с более высокой электронной плотностью, чем на атоме углерода. Образование σ -аддукта вероятнее всего идет опосредованно. По нашему мнению, на первой стадии происходит протонирование гидроксигруппы и затем 1,3-сигматропный сдвиг приводит к σ -аддукту.



Как видно из схемы, выход по обратной реакции составляет лишь 30 %. Увеличение температуры или продолжительности реакции приводят к осмолению реакционной массы.

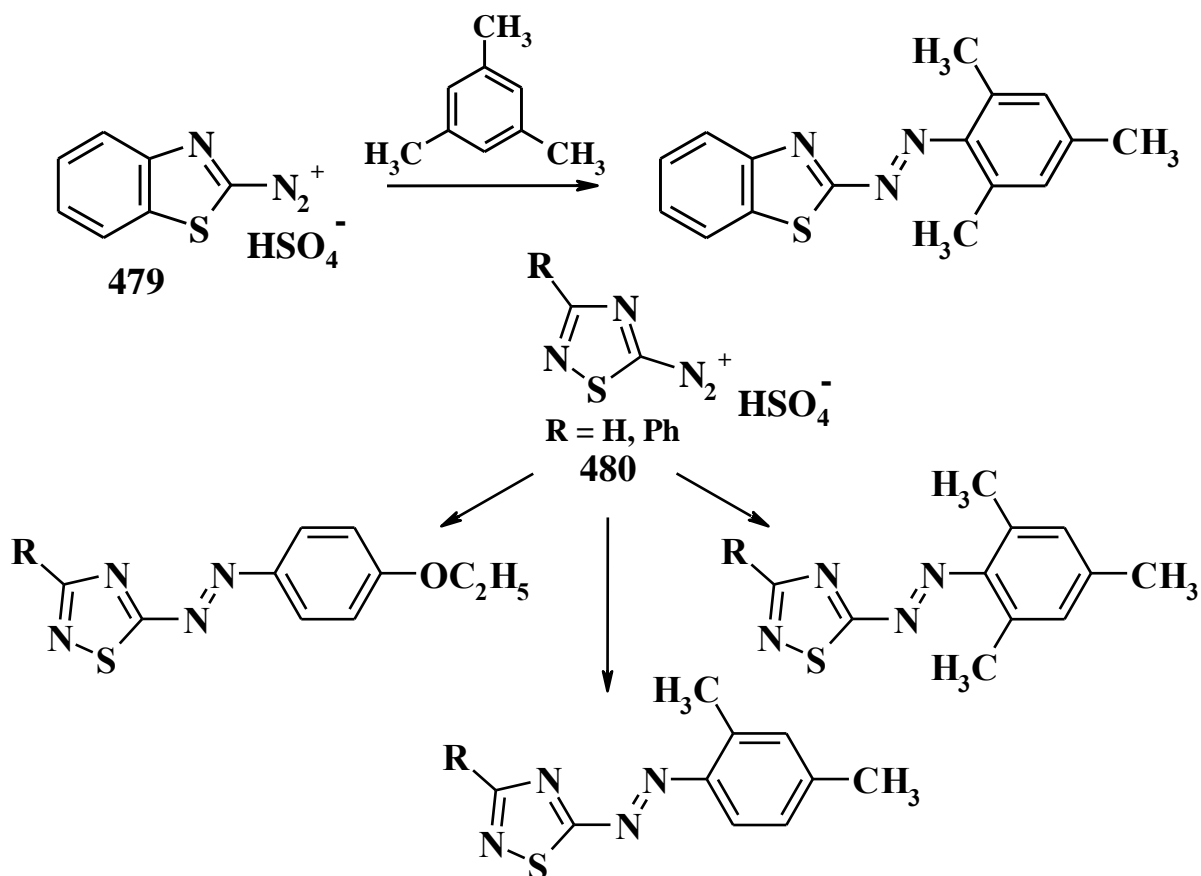
6.3. Реакции азосочетания с малоактивными азоставляющими

В ряду ароматических солей диазония [331] было показано, что соединения, имеющие электроноакцепторные заместители, вступают в реакцию с малоактивными азосоставляющими. Так, 4-нитрофенилдиазоний сульфат вступает в реакцию азосочетания с 1-этоксинафталином, 2,4-динитрофенилдиазоний сульфат (**477**) реагирует с 1,3-диметоксибензолом, анизолом и фенолом. В ряде случаев при взаимодействии с метиловыми эфирами по данным элементного анализа происходило деметилирование.

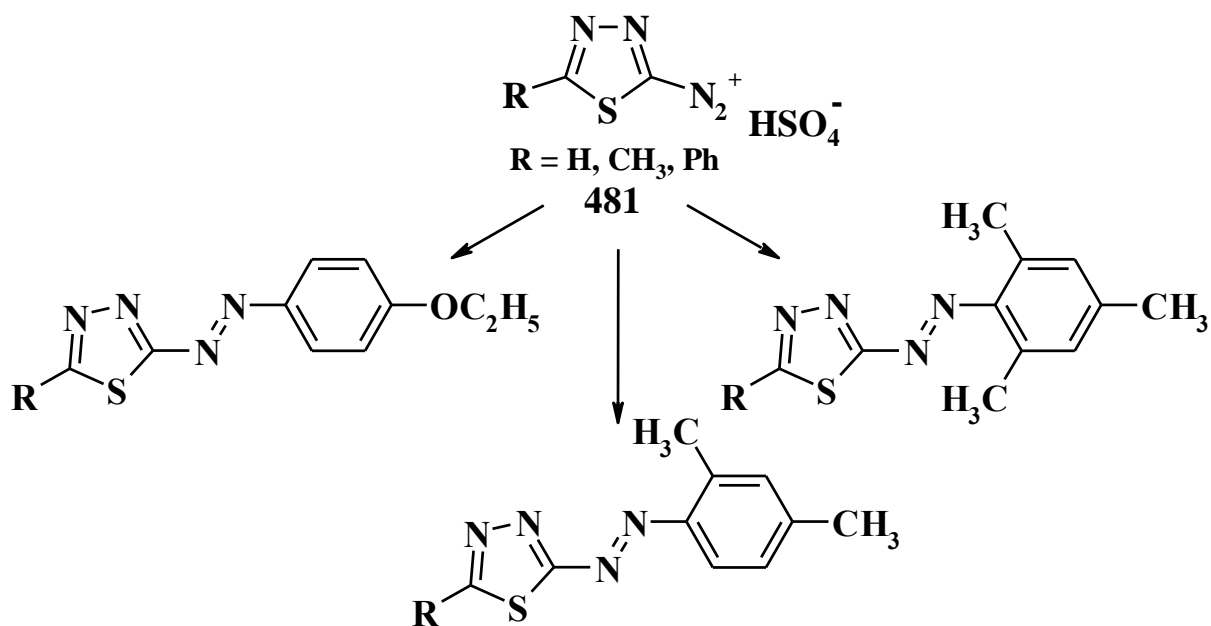
Наиболее активной диазосоставляющей компонентой в ароматическом ряду является пикрилдиазоний сульфат (**478**) [332, 333], который сочетается с такими малоактивными азосоставляющими, как мезитилен, 1,2,3,4-тетраметилбензол и 1,2,3,4,5-пентаметилбензол, но не реагирует с ксилолами.

В 1950-х г.г. было показано, что на основе гетероциклических солей диазония могут быть получены интересные для промышленности дисперсные красители, наблюдался постоянный рост патентной литературы, а в 1982 г. написан обзор, посвященный этому вопросу [334].

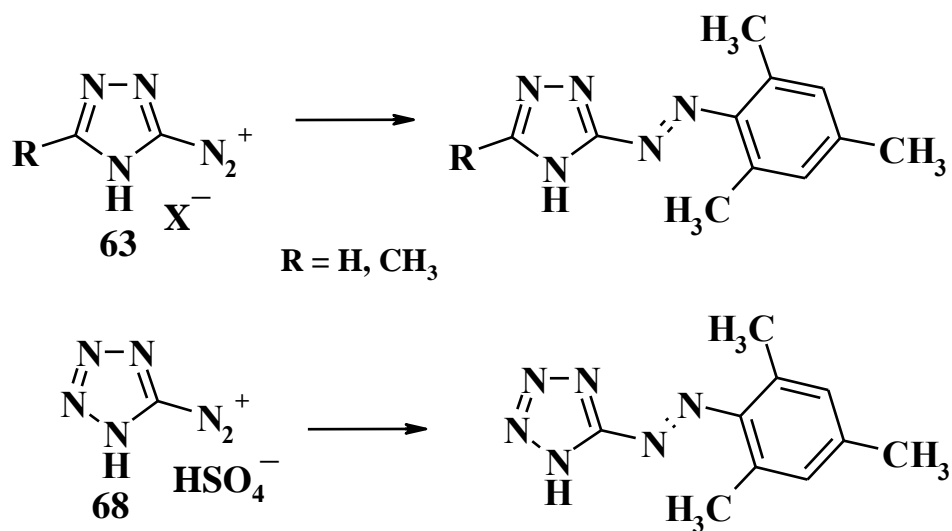
По реакционной способности ряд гетероциклических солей диазония не уступают по активности соединению **478**, и даже превосходят его. В реакцию азосочетания с анизолом вступает тиазол-2-диазоний сульфат [335]. Бензтиазол диазоний сульфат реагирует с мезитиленом.



Производные 1,2,4-тиадиазол-2-дiazоний сульфата вступают в реакцию азочетания с фенолом, мезитиленом и *м*-ксилолом. Аналогично производные 1,3,4-тиадиазол-2-дiazоний сульфата вступают в реакцию азочетания с фенолом (выход 68 %), мезитиленом (выход 85–95 %) и *м*-ксилолом (выход 20 %).

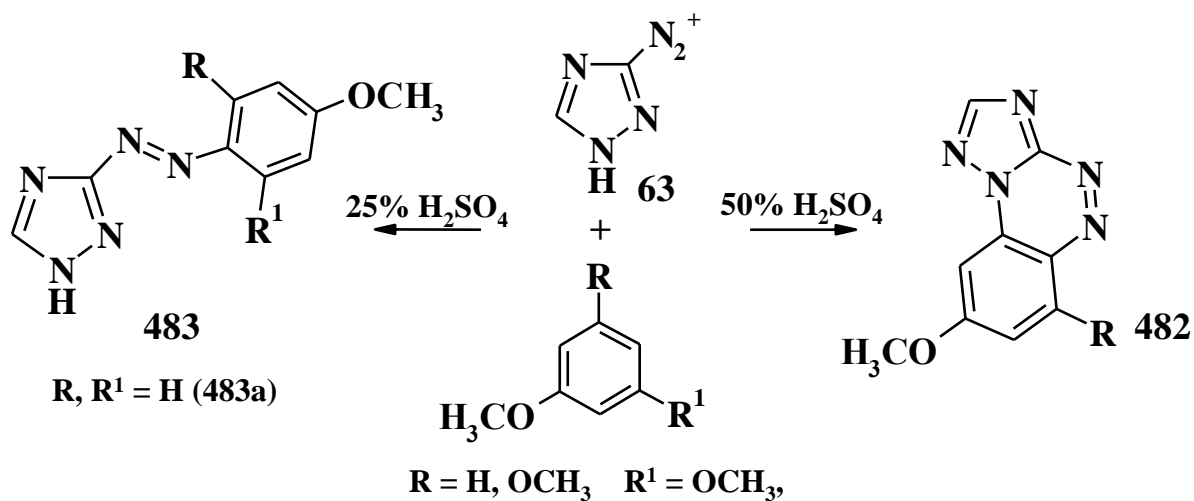


Однако по данным [335] соли diaзония 1,2,4-триазола и тетразола реагируют только с мезитиленом.



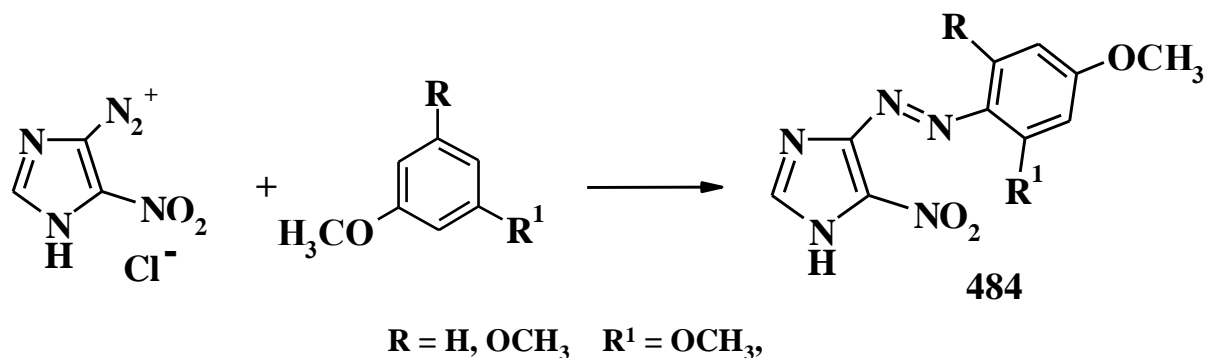
В работе [308] рассмотрена кинетика реакции азосочетания ароматических солей диазония и солей диазония пятичленных гетероциклов. Наблюдается хорошая корреляция между скоростями азосочетания замещенных гетероароматических диазониевых ионов с трианионом 2-гидроксиафтил-3,6-сульфата и химическими сдвигами протонов при *o*-положении диазониевой группы в спектре 1H ЯМР соответствующих незамещенных гетероароматических соединений. Из прямой корреляционной зависимости резко выпадает соединение **63**. В данном случае, вероятно, вмешиваются прототропные превращения данного соединения. Реакция идет в щелочной среде, и в реакцию вступает не соль диазония, а диазосоединение, либо концентрация **63** снижается за счет этого превращения.

Нами было изучено взаимодействие сульфата 1,2,4-триазол-3-диазония (**63**) с 1,3,5-триметоксибензолом и 1,3-диметоксибензолом [265, 324]. Структура полученных продуктов зависит от кислотности среды, в которой эти реакции протекают. Так, сочетание в 25 %-ном водном растворе серной кислоты в течение 0,5–1 ч приводит к образованию с практически количественным выходом бензотриазолотриазинов **482**, тогда как аналогичное взаимодействие в 50 %-ном водном растворе серной кислоты с высокими выходами позволяет получать азосоединения **483**.

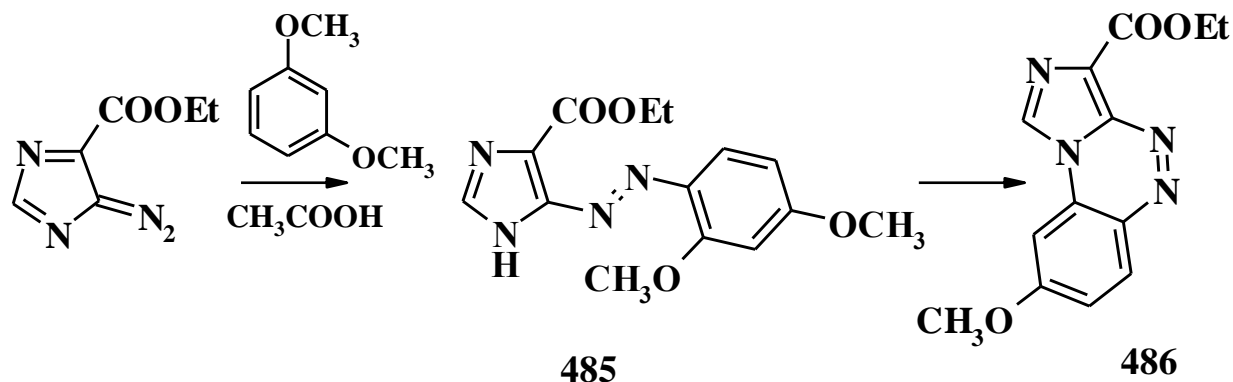


При взаимодействии с анизолом, являющимся по литературным данным чрезвычайно малоактивной азосоставляющей, в 25 % растворе H_2SO_4 в течение 20 ч соль **63** дает 3-(4'-метоксифенил)азо-1,2,4-триазол (**483a**) с выходом 37 %.

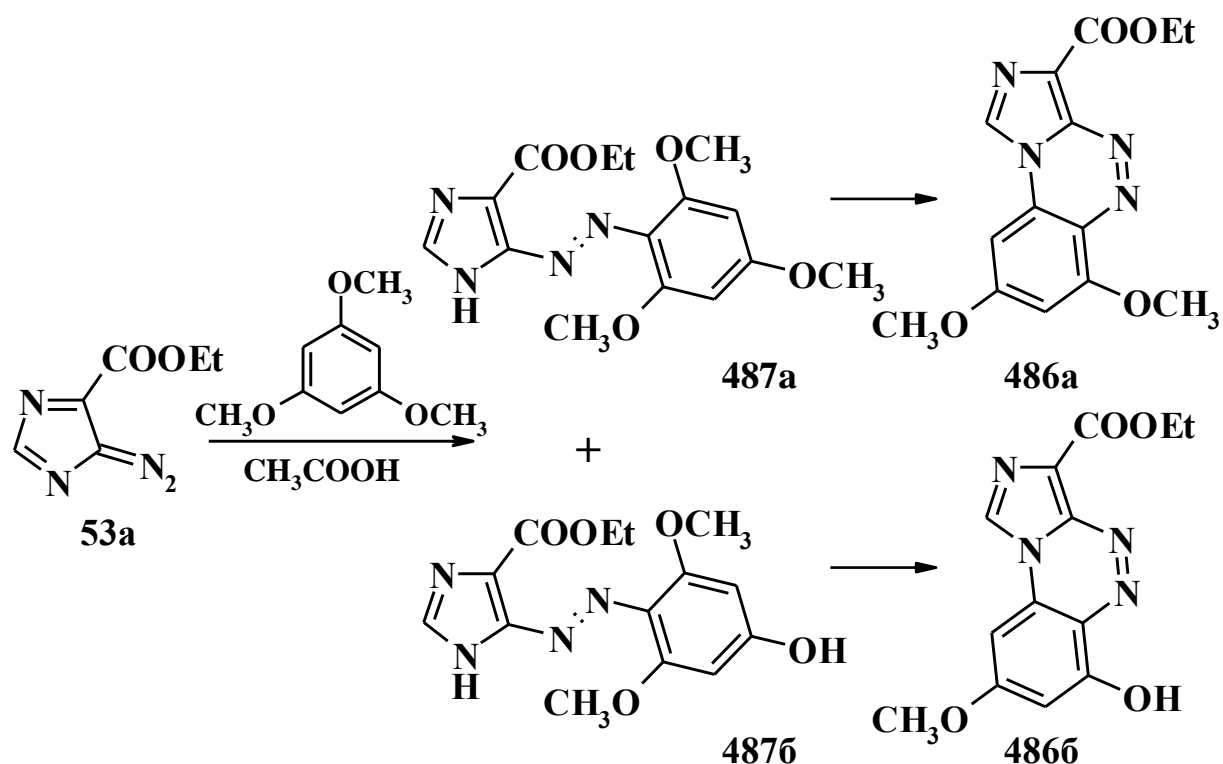
Нами было изучено [265, 324] взаимодействие 5-нитро-4-диазоимидазола (**53A**) с 1,3,5-триметоксибензолом и 1,3-диметоксибензолом в сухом ацетонитриле и показано, что в течение 15 и 30 дней оно приводит к образованию продуктов сочетания **484** с выходами 68 и 32 %, соответственно.



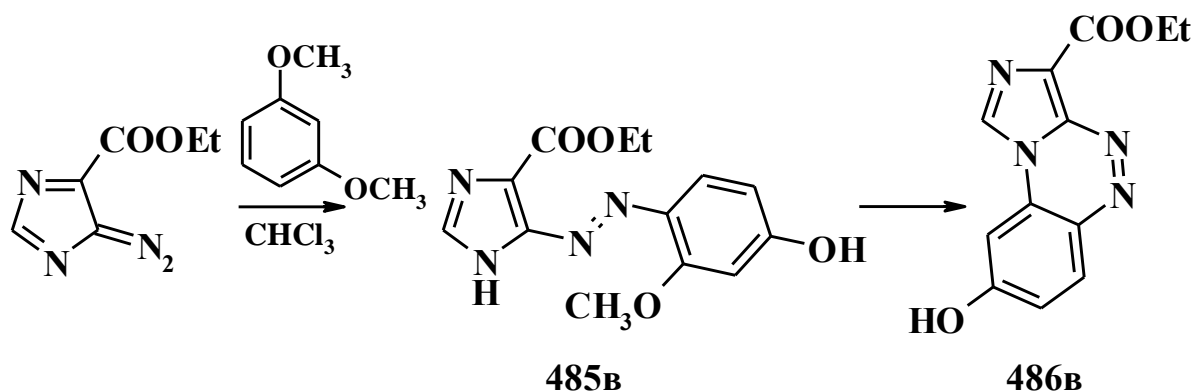
Реакция азосочетания 1,3-диметоксибензола с этиловым эфиром 5-диазо-4-имидазолкарбоновой кислоты (**536**) в уксусной кислоте происходит без осложнений, образуется азосоединение **485**.



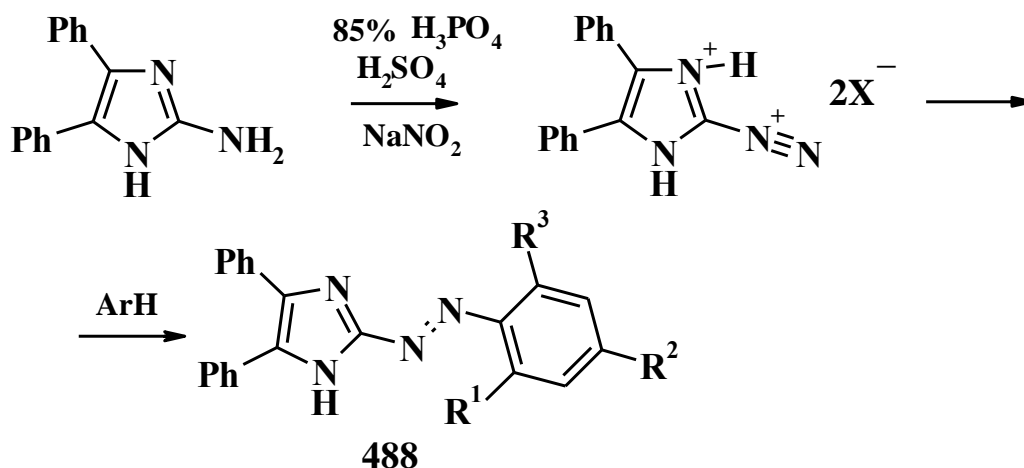
Кипячение в уксусной кислоте в присутствии *n*-ТСК приводит к циклизации с получением соединения **486**. В тех же условиях при взаимодействии 1,3,5-триметоксибензола с **536** наряду с продуктом нормального строения (**487a**) наблюдается также образование азосоединения **487b**, в молекуле которого отсутствует одна из метильных групп. Разделение продуктов реакции и их последующая циклизация при кипячении в уксусной кислоте приводит к получению трициклических производных **486a** и **486b**.



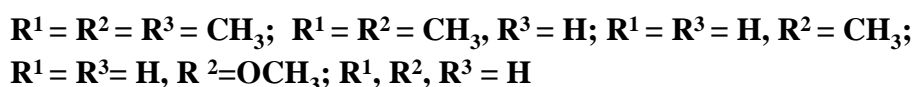
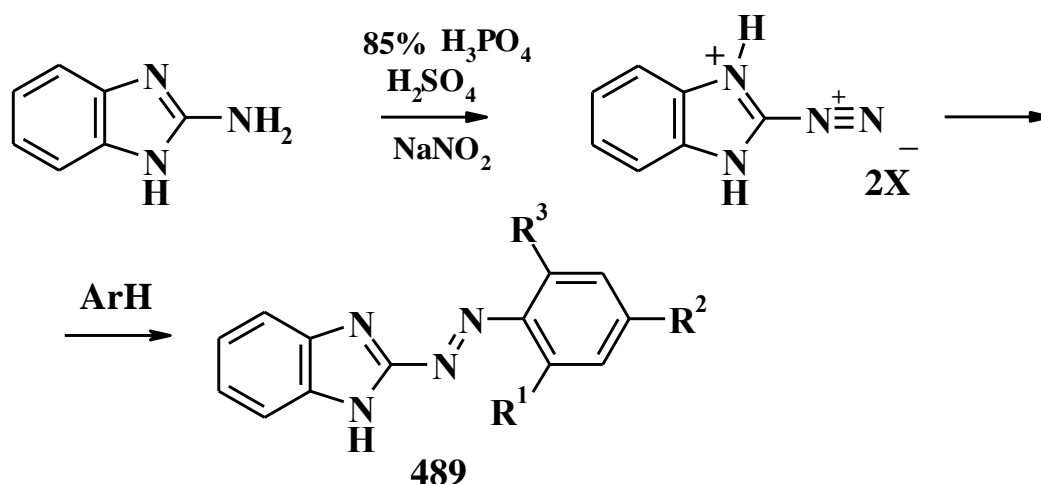
Неожиданно проведение реакций 1,3-диметоксибензола с диазосоединением **53a** при кипячении в хлороформе привело к элиминированию метильной группы, но уже из метоксигруппы, находящейся в *n*-положении.



При диазотировании 4,5-дифенил-2-аминоимидазола в 85 % фосфорной кислоте получен 4,5-дифенилимидазол-2-дiazоний фосфат, который вступал в реакцию с мезитиленом, *m*-ксилом и толуолом [17, 336]. Авторы считают, что в данных условиях происходит протонирование имидазольного цикла, усиливая тем самым электроноакцепторные свойства цикла.



Соли бензимидазол-2-дiazония сочетаются не только с эфирами фенолов и нафтолов, но и с простейшими аренами [17, 336–338].



С целью выявления того, к какому классу органических веществ наиболее близки азотсодержащие пятичленные гетероциклы, содержащие в своей структуре в качестве заместителя CNN фрагмент, а также прогнозирования их поведения в характерных химических превращениях, был проанализирован широкий массив их экспериментальных, расчетных и спектральных характеристик. Нами [265] установлено, что частота валентных колебаний диазогруппы увеличивается в ряду 3-дiazопиррол < 2-дiazопиррол < 5-и 4-дiazопиразол < 5-дiazоимидазол < 5-дiazо-1,2,3-триазол < 2-дiazоимидазол < 5-дiazо-1,2,4-триазол < 5-дiazотетразол. При переходе от diaзоазолов к соответствующим солям diaзония наблюдается смещение полосы поглощения валентных колебаний функциональной группы на 70–140 см⁻¹. Аналогичный ряд для частот поглощения гетероциклических солей diaзония выглядит следующим образом: соли пиррол-3-дiazония < соли пиразол-4-дiazония < соли имидазол-5-дiazония ≤ соли пиразол-3-дiazония ≤ соли 1,2,3-триазол-5-

дiazония = 2-дiazоимидазол = соли 1,2,4-триазол-5-дiazония. При этом следует отметить, что $\nu_{N_2^+}$ в солях азолилдiazония близка по своей величине к частоте валентных колебаний дiazониевой группы в ароматических солях дiazония.

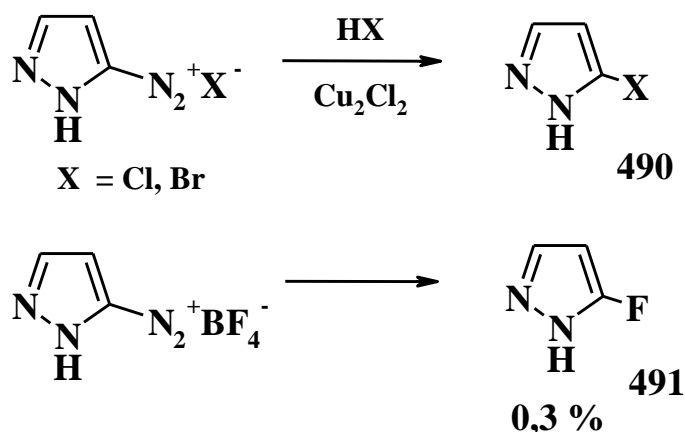
Нами проведена оценка реакционной способности по величине хим. сдвига протона в цикле, которая практически совпадает с выводами по частоте валентных колебаний $\nu_{N_2^+}$.

Таким образом, реакционная способность солей дiazония варьируется от очень малореакционноспособных производных 3-пиррола, до чрезвычайно активных солей бензимидазол-2-дiazония.

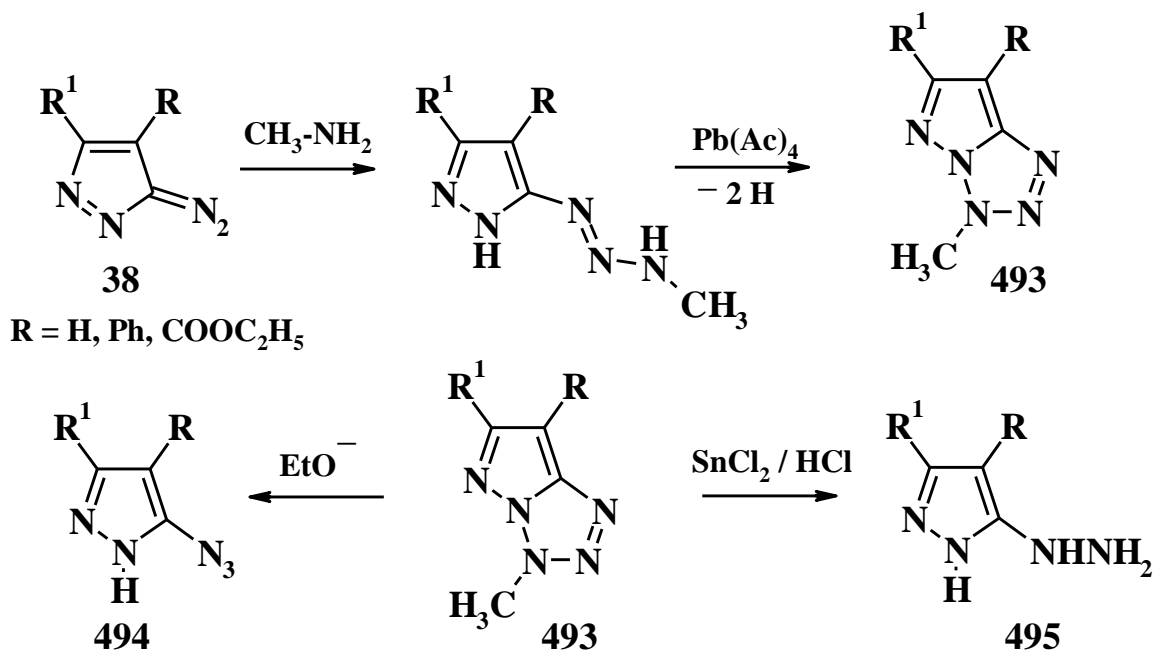
7. Другие реакции гетероциклических диазосоединений и их солей диазония

В разделе 1.1. отмечалось, что гетероциклические нитрозамины в галогенводородных кислотах превращаются в соответствующие галогеногетероциклические производные. Также галогенопроизводные образуются при реакциях карбенов, синтезированных из диазоазолов (раздел 5.1).

Соли диазония пиразола [311] в метаноле в присутствии Cu_2X_2 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) вступают в реакцию Зандмеера, давая с невысоким выходом галогенпиразолы **490**. По реакции Шимана фторпроизводное **491** получено с выходом лишь 0,3 %

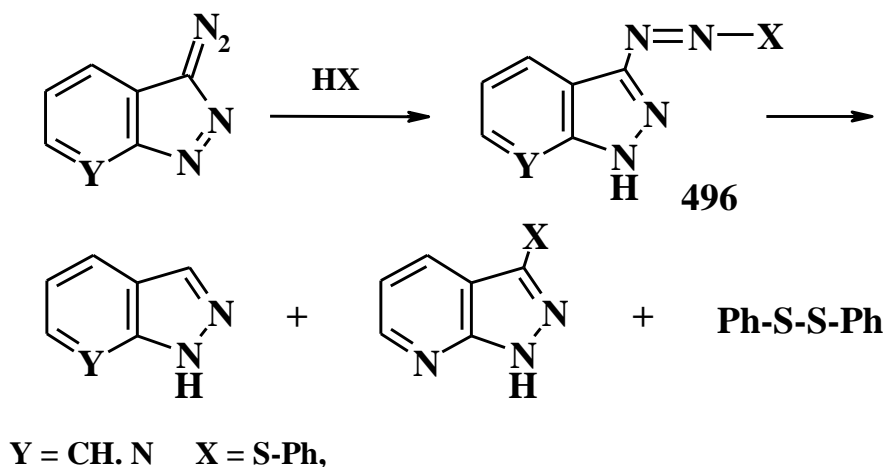


Следует отметить необычные реакции пиразолотетразола **493**, полученного из производных 3-диазопиразола и метиламина [339].

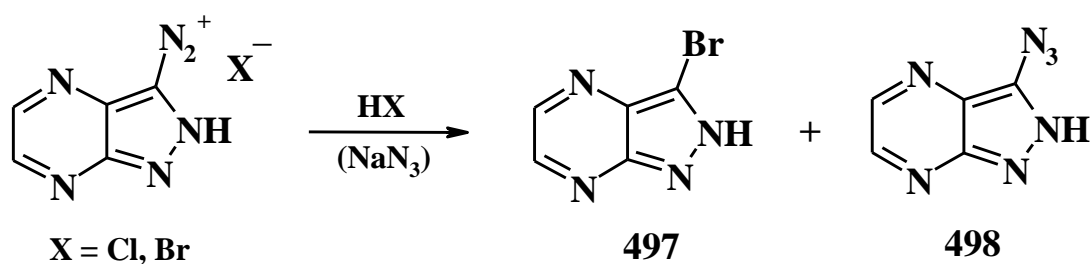


При его восстановлении образуются гидразины **495**, а при взаимодействии с этилатом натрия в абсолютном спирте азидопиразолы **494**. Таким образом, **493** ведут себя как криптодиазониевые соединения.

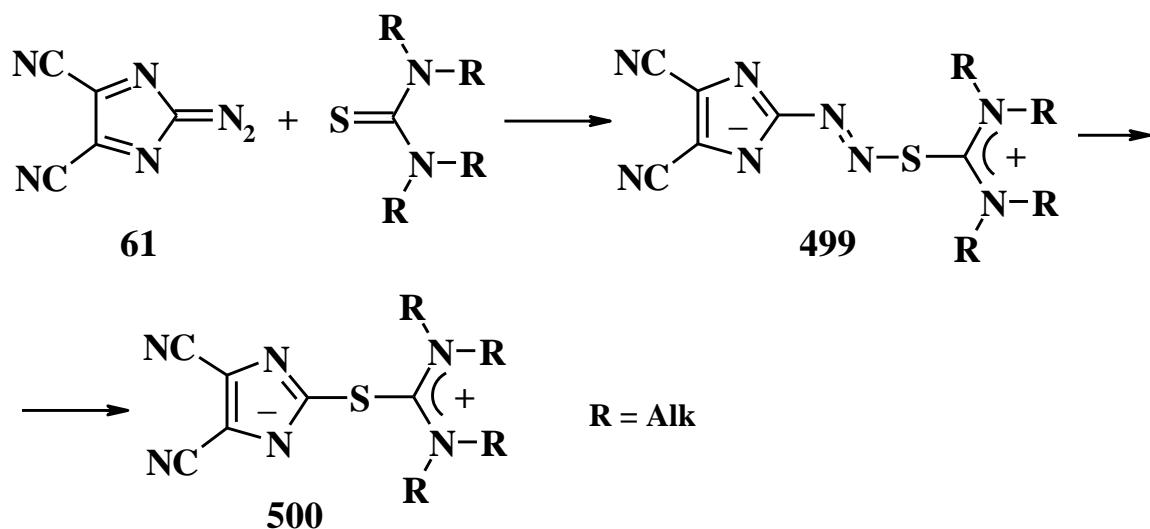
При взаимодействии 3-диазоиндазолов и 7-аза-3-диазоиндазолов с тиофенолом образуются азотиосоединения **496** [82, 191], которые разлагаются до фенилтиоиндазолов, индазолов и дифенилдисульфида.



Без катализатора получены 3-бром- и 3-азидопиразоло[3,4-*b*]пиазины **497** и **498**.

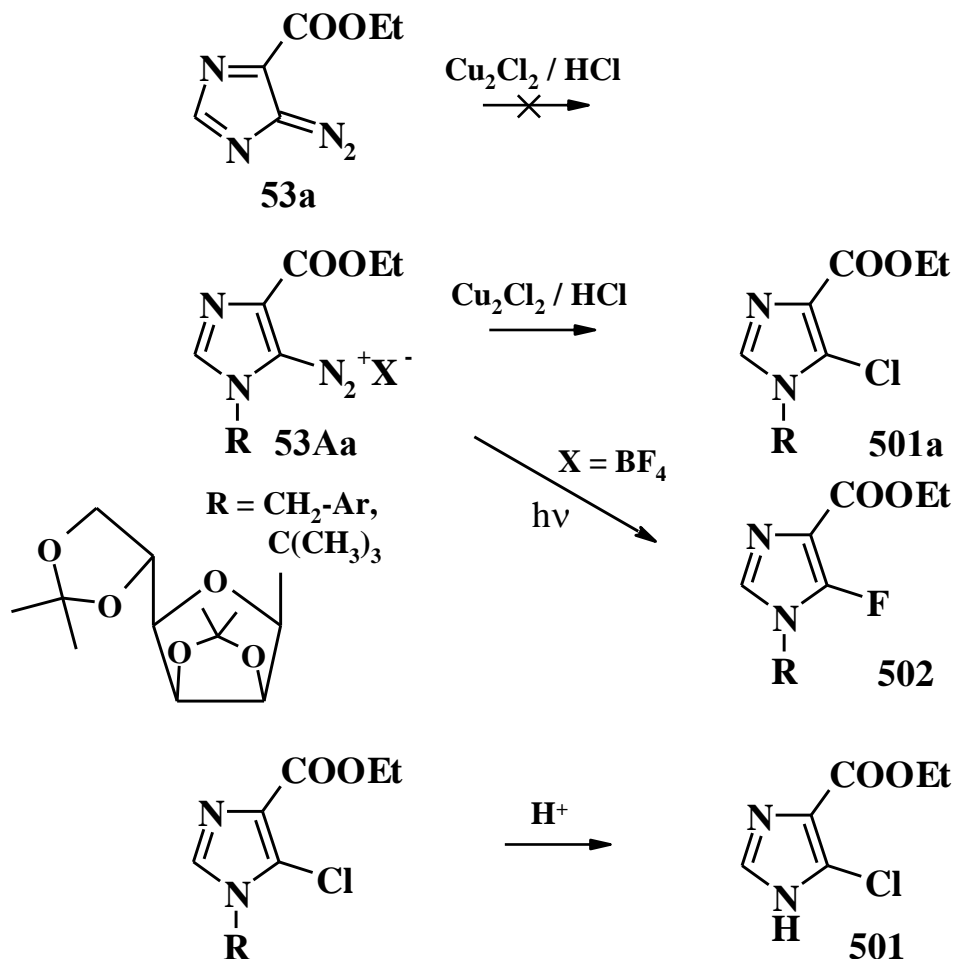


Аналогично диазоиндазолам с тетразамещенными тиомочевинными [340] реагирует 2-диазо-4,5-дицианоимидазол (**61**).



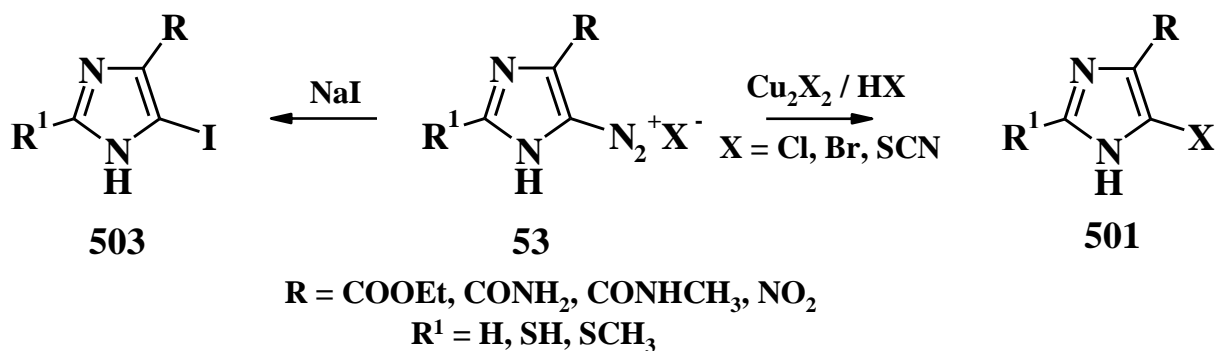
Образующийся азотиоилид **499** при нагревании разлагается с получением илида **500**. Авторы отмечают, что с 4-метил- и 4-фенил-3-диазопиразолами данная реакция не идет.

При попытке замены диазогруппы в этиловом эфире 5-диазоимидазол-4-карбоновой кислоты (**53a**) их постигла неудача. Был синтезирован ряд солей диазония этого соединения с заместителем в положении 1, которые уже вступали в реакцию Зандмеера и Шимана [141] с получением соединений **501a** и **502**.



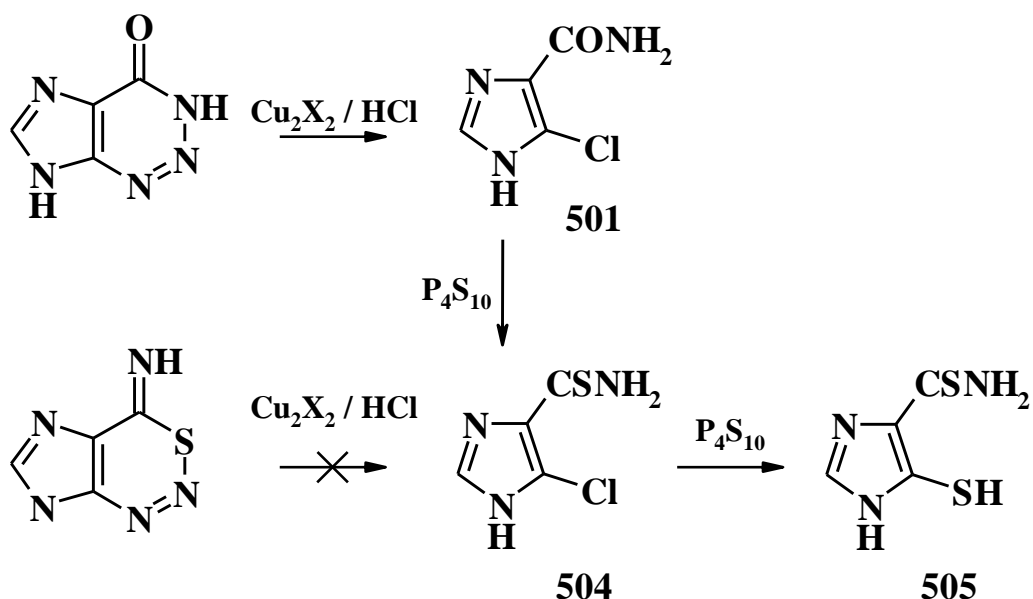
Гидролиз маннофуранозильного производного привел к образованию незамещенного по положению 1 хлоримидазола **501**.

В отличие от [141] нами в 6 н. HCl , где диазосоединения переходят в соль диазония, была проведена замена диазониевой группы в **53** на хлор, бром и йод при температуре 0–10 °C [91, 341, 342, 343, 344]. Причем в последнем случае реакция идет в отсутствие катализатора.



При наличии в положении 4 соединений **53** карбоксамидных заместителей образования производных 2-азагипоксантина в реакционной массе не было обнаружено.

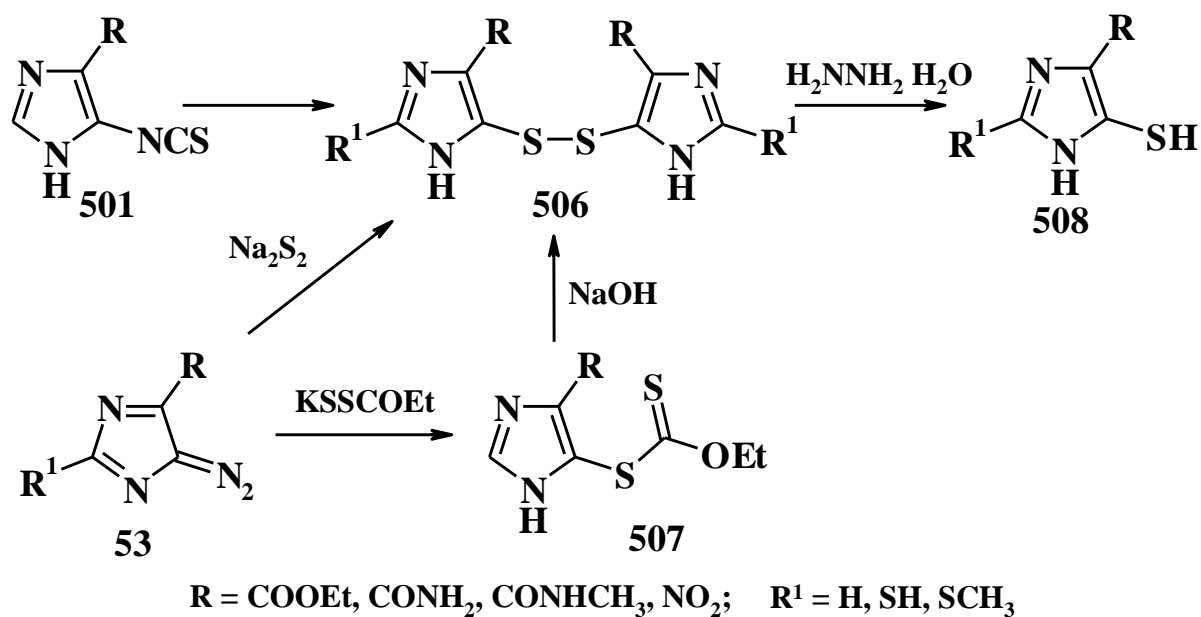
Нами показано, что при нагревании 2-азагипоксантина (**55**) в соляной кислоте с однохлористой медью также образуется 5-хлоримидазол-4-карбоксамид **501**. Таким образом, происходило раскрытие 1,2,3-триазинового цикла, однако из имидазотиадиазинимина **105** в тех же условиях хлоримидазола **504** получить не удалось [90]. При тионировании **501** пятисернистым фосфором образуется соединение **504**, увеличение времени реакции с 4 до 6 ч дает 5-меркаптоимидазол-4-карбоксамид **505** [89].



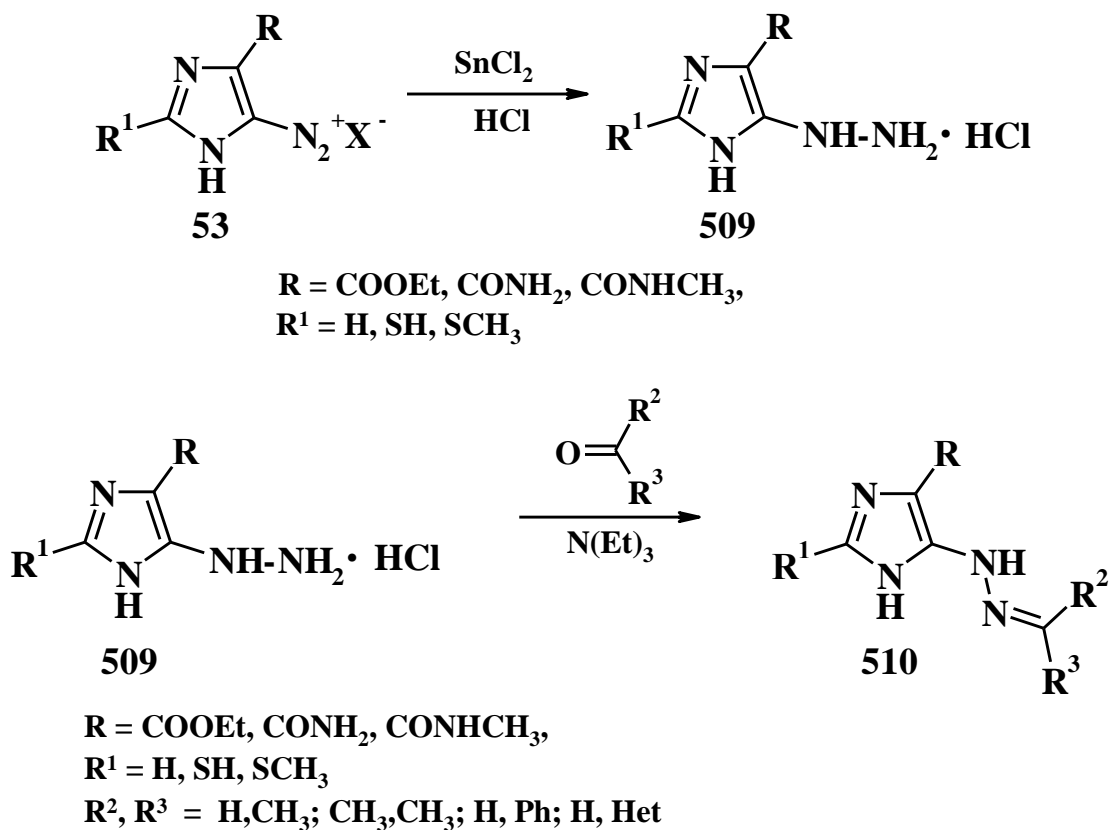
При изучении активности 5-хлоримидазол-4-карбоксамида совместно с 5-фторурацилом показало, что на пятый день наблюдается 100 % рассасывание солидных опухолей, но на двадцатый день все экспериментальные животные погибли. Соединение **505** имеет высокую активность против вирусов гриппа А и В.

При кипячении изотиоцианата **501** в спиртовой щелочи получен дисульфид **506**. Это же соединение синтезировано при взаимодействии диазоимидазолов **53** с дисульфидом натрия [89]. В связи с тем, что реакция идет в щелочной среде, где скорость циклизации диазоимидазолкарбоксамидов велика, обнаруживается примесь производных 2-азагипоксантина. Точно так же в реакции **53** с ксантогенатом калия целевые соединения **507** выделены лишь с 30–50 % выходом и вторым был продукт циклизации. Ксантогенаты **507** в щелочной среде превращается в дисульфиды **506**.

При восстановлении дисульфидов **506** гидразин гидратом при комнатной температуре получены соответствующие меркаптоимидазолы **508**, выделенные при подкислении реакционной массы. Следует отметить, что в данных условиях восстановления нитрогруппы не наблюдается.



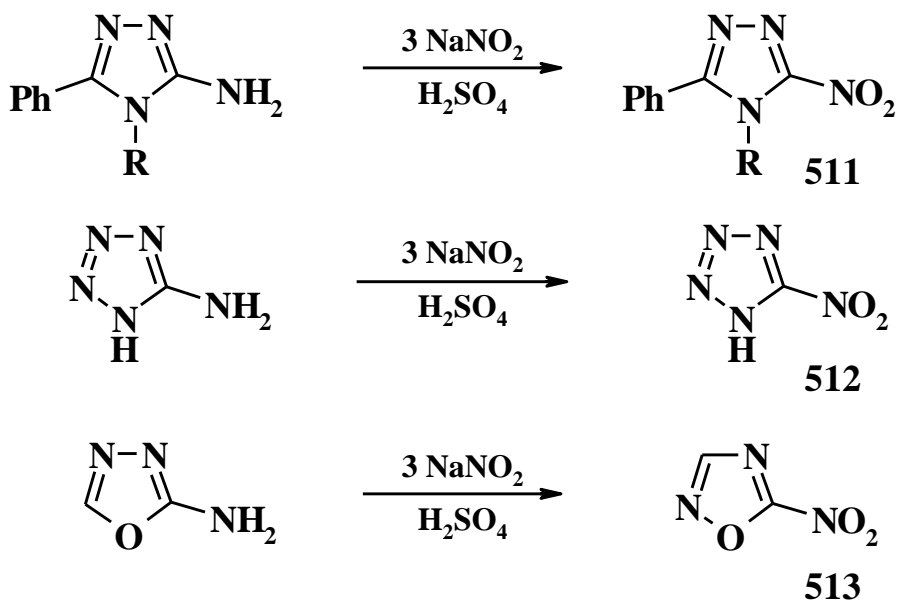
Соли диазония **53A** в HCl восстанавливаются двухлористым оловом до 5-гидразиноимидазолов **509**, из которых был синтезирован ряд гидразонов **510**.



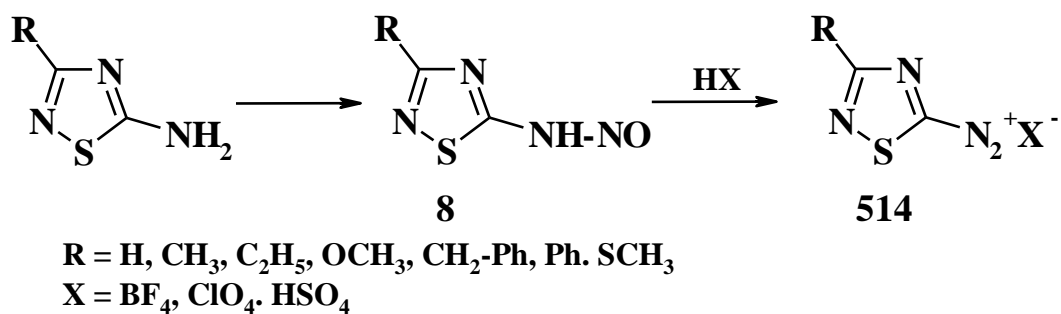
Выход гидразинов составляет около 50 %, при наличии карбоксамидной группы продуктов внутримолекулярной циклизации не было отмечено.

Таким образом, только в щелочной среде замена диазогруппы на функциональную сопровождается реакцией, приводящей к производным 2-азагипоксантина.

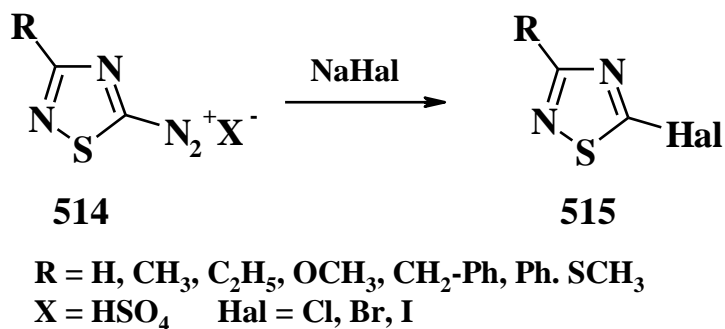
При диазотировании с трехкратным избытком нитрита натрия аминоподпроизводные [346] 1,2,4-триазола, тетразола и 1,3,4-оксадиазола в процессе реакции без катализатора превращаются в соответствующие нитросоединения **511–513**:



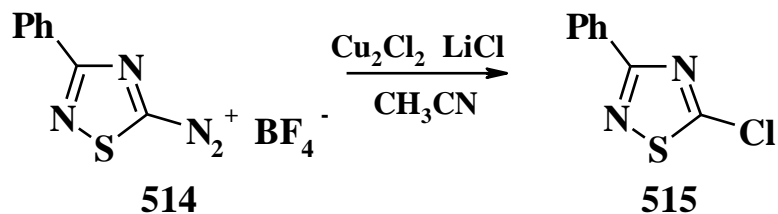
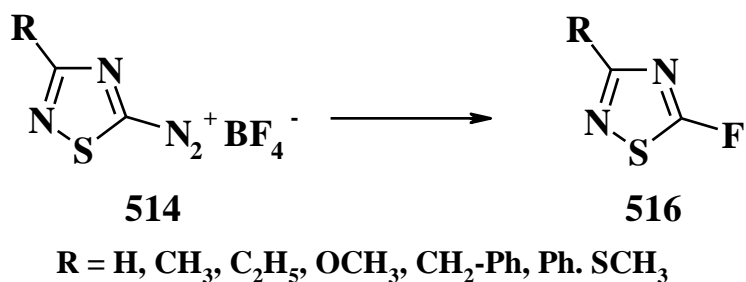
Как отмечалось в разделе 1.1., при диазотировании 3-замещенных 5-амино-1,2,4-тиадиазола образуются нитрозамины **8**. В ледяной уксусной кислоте или эфире соединения **8** с различными кислотами переходят в соли диазония **514** [347].



При добавлении к реакционной массе солей NaHal без катализатора происходит замещение диазониевой группы на галоген



Вероятно, реакционная способность данных солей диазония настолько велика, что использование катализатора не требуется. Реакция идет быстро, так что реагируют не нитрозамины **8**, а сами соли диазония. Нагревание тетрафторборатов **514** дает по реакции Шимана соответствующие фторпроизводные **516** с выходом от 18 до 67 %. Следует отметить, что тетрафторборат 3-фенил-1,2,4-тиадиазолдиазония в присутствии однохлористой меди и хлорида лития в ацетонитриле превращается не во фторпроизводное, а в соответствующий 3-хлортиадиазол.



Таким образом, соли диазония гетероциклов вступают в реакции с выделением азота, давая галоген и нитропроизводные. При взаимодействии с дисульфидом натрия и ксантогенатом калия 5-диазоимидазолы дают соответствующие тиопроизводные.

8. Медицинское применение препаратов, полученных на основе гетероциклических diaзосоединений

8.1. Дакарбазин [248]

Применение

Лечение злокачественных новообразований таких, как меланома, лимфогранулематоз, саркома мягких тканей (исключая саркому Капоши). В составе многокомпонентных схем химиотерапии: остеогенная саркома, саркома матки, лимфосаркома, эмбриональная рабдомиосаркома, мезотелиома плевры и брюшины, мелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы, карциноид, феохромоцитома, инсулинома, нейробластома, глиома.

Фармакологическое действие

Обладает противоопухолевым, алкилирующим, цитостатическим, иммунодепрессивным действием.

Нарушает синтез ДНК и РНК за счет образования комплексов с карбониевыми ионами и останавливает митотический клеточный цикл. Освобождает диазометан, который ковалентно связывается с молекулами, содержащими SH-группы. В качестве пуринового аналога обладает свойствами антиметаболита. При длительном применении возможно проявление отдаленного эффекта – развитие вторичных злокачественных опухолей, оказывает сильное канцерогенное действие. Так, при назначении крысам вызывал пролиферативные повреждения эндокарда, включая фибросаркомы и саркомы; при введении мышам – ангиосаркомы селезенки; дегенеративные изменения половых желез у животных и человека, приводящие к аменорее или азооспермии. При проведении различных тестов наблюдалось мутагенное действие; при введении на 12 день беременности самкам крыс в дозах, превышающих суточную дозу для человека в 20 раз, – тератогенное. Введение 1-кратной суточной дозы для человека самцам крыс 2 раза в неделю в течение 9 нед. приводило к повышенной частоте резорбции плода у самок крыс, спаренных с этими самцами. При введении самкам кроликов 7-кратной суточной дозы для человека с 6 по 15 день беременности отмечались пороки развития скелета у плода. После абсорбции происходит быстрое распределение и концентрация дакарбазина в плазме снижается. Незначительно связывается с белками (5 %). Плохо растворим в жирах, через ГЭБ проникает в незначительных количествах (в спинномозговой жидкости обнаруживается 1/17 часть плазматической концентрации). Подвергается интенсивной биотрансформации в печени, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид – основной метаболит. $T_{1/2}$ двухфазный: альфа-фаза – 19 мин, бета-фаза – 5 ч, при нарушении функции почек и печени – 55 мин и 7,2 ч соответственно (необходима коррекция режима дозирования). У больных пожилого возраста вероятны также нарушения функции почек, поэтому дозу следует уменьшить. 40 % введенной дозы экскретируется почками в течение 6 ч, причем половина в неизменном виде.

Противопоказания

Гиперчувствительность, выраженное угнетение костно-мозгового кроветворения, тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность.

Ограничения к применению

Оценка соотношения риск-польза необходима при назначении в следующих случаях: при миелосупрессии (в т.ч. на фоне сопутствующей цитотоксической или лучевой терапии), острые инфекционные заболевания вирусной (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), грибковой или бактериальной природы (риск возникновения тяжелых осложнений и генерализации процесса), пожилой и детский возраст.

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Побочные действия

Со стороны органов ЖКТ: желудочно-кишечные кровотечения, стоматит, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, анорексия, стоматит, поражение печени, включая гепатоцеллюлярный некроз и тромбоз печеночных вен.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гомеостаз): анемия, лейкопения, тромбоцитопения, кровотечения и кровоизлияния, флебиты.

Со стороны мочеполовой системы: болезненное или затрудненное мочеиспускание, аменорея, азооспермия.

Со стороны кожных покровов: онемение и гиперемия лица, алоpecia, покраснение, припухлость, болезненность, некроз подкожной клетчатки, образование рубца в месте введения, образование экстравазата.

Прочие: анафилактические реакции, повышение температуры, гриппоподобный синдром, кашель, развитие инфекций, болевой синдром (боль в спине, боку, суставах и мышцах), повышение концентрации АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, азота мочевины в крови.

Взаимодействие

Ослабляет эффективность иммунизации инактивированными вакцинами; при использовании вакцин, содержащих живые вирусы, усиливает репликацию вируса и побочные эффекты вакцинации. Совместное применение с другими миелотоксичными препаратами и лучевой терапией усиливает депрессию костного мозга (потенцирует нейтропению, тромбоцитопению), с индукторами ферментов печени – метаболизм дакарбазина (необходима коррекция режима дозирования). Дакарбазин снижает эффект противоопухолевых препаратов (аллопуринол и др.). Совместим с другими противоопухолевыми препаратами (блеомицин, цисплатин, фторурацил, винкристин и др.).

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, выраженная депрессия костного мозга, лихорадка, кровотечения.

Лечение: госпитализация, мониторинг жизненно важных функций; симптоматическая терапия; при необходимости – переливание компонентов крови, назначение антибиотиков широкого спектра действия. Специфический антидот неизвестен.

Способ применения и дозы

режим дозирования подбирают индивидуально, корректируют на основании клинического эффекта, степени тяжести токсического действия. Обычно в качестве монотерапии взрослым применяют в дозе 200–250 мг/м² поверхности тела ежедневно в течение 5 дней, повторные курсы – с интервалом в 3 нед. При сочетании с другими цитостатиками дакарбазин вводят в дозе 100–150 мг/м² 4–5 дней подряд с интервалом в 4 нед. или 375 мг/м² каждые 15 дней.

Меры предосторожности

Применение возможно только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения химиотерапии. До начала и во время лечения (с небольшими интервалами) необходимо определение гемоглобина или гематокрита, количества лейкоцитов (общее, дифференциальное), тромбоцитов, активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, уровня креатинина, азота мочевины, билирубина, концентрации мочевой кислоты. Лейкопения и тромбоцитопения развиваются с 16–20 дня после начала терапии, максимально низкий уровень количества лейкоцитов и тромбоцитов наблюдается на 21–25 день, восстановление происходит в течение последующих 3–5 дней (при выраженной миелодепрессии лечение следует прекратить до устранения симптомов гематотоксичности). При образовании экстравазата в месте введения при в/в назначении введение немедленно прекращают и возобновляют в другую вену до введения полной дозы. Тошнота и рвота могут продолжаться в течение 1–12 ч после введения, ослабевают, как правило, в течение 1–2 дней после начала лечения. Гриппоподобный синдром возникает через 7 дней после введения и продолжается 1–3 нед. При возникновении тромбоцитопении рекомендуется крайняя осторожность при выполнении инвазивных процедур, регулярный осмотр мест в/в введений, кожи и слизистых оболочек (для выявления признаков кровоточивости), ограничение частоты венопункций и отказ от в/м инъекций, контроль содержания крови в моче, рвотных массах, кале. Таким пациентам необходимо с осторожностью бриться, делать маникюр, чистить зубы, пользоваться зубными нитями и зубочистками, проводить стоматологические вмешательства; следует проводить профилактику запора, избегать падений и других повреждений, а также приема алкоголя и ацетилсалициловой кислоты, повышающих риск желудочно-кишечных кровотечений. Следует отсрочить график вакцинации (проводить не ранее чем через 3 мес. до 1 года после завершения последнего курса химиотерапии) больному и другим членам семьи, проживающим с ним (следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита). Исключить контакт с инфекционными больными или использовать неспецифические мероприятия для профилактики (защитная маска и т.п.). Следует воздержаться от применения в педиатрической практике, поскольку безопасность и эффективность его использования у детей не определены. Во время лечения следует использовать адекватные меры контрацепции. В случае контакта препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо тщательное промывание водой (слизистые

оболочки) или водой с мылом (кожа). Растворение, разведение и введение препарата проводится обученным медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маски, одежда и др.).

8.2. Метилдакарбазин [349, 350]

Противоопухолевый препарат разработан в УПИ им. С.М. Кирова [349]. Его синтез отличается от американского аналога (дакарбазина) тем, что используется только отечественное сырье, исключается высокая пожаро-взрывоопасность при получении субстанции и лекарственной формы. Разработана отличная от зарубежной лекарственная форма. Препарат прошел I фазу клинических испытаний (результаты I фазы положительные, эффективен при злокачественной меланоме, раке толстого кишечника и гипернефроне установлено при лечении 100 больных) и был рекомендован Фармкомитетом для II фазы клинических испытаний. Клинические исследования проводились в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Ленинград, руководитель программы профессор Гершанович М.Л.) и Московской клинической больницы № 40 (профессор Мороз Л.В.).

По данным клиники метилдакарбазин обладает меньшим токсическим воздействием на организм по сравнению с дакарбазином, уже на I фазе клинических испытаний был выявлен высокий лечебный эффект, в том числе и при множественных метастазах меланомы, после лечения дакарбазином. Зарегистрированы случаи длительной ремиссии (более 20 лет) при меланоме и гипернефроне.

Кроме того и при пероральном введении препарата был обнаружен его лечебный эффект у больных, не отличающийся от того, который был найден при внутривенном введении, поэтому разработка оригинальной пероральной формы препарата (таблетки) является принципиально новой задачей, которую невозможно достичь для американского аналога. Это свойство делает его конкурентоспособным на внешнем рынке при кооперации с зарубежной фирмой после проведения II фазы клинических испытаний.

Предклиническое изучение специфической биологической активности метилдакарбазина. Экспериментальное исследование противоопухолевой активности проводили на интактных животных и с перевиваемыми лейкозами и солидными опухолями мышей и крыс.

Модели лейкозов: лимфобластный лейкоз L-1210, лимфоцитарный лейкоз P-388, гемоцитобластоз La, плазмоцитома MOPC-406.

Модели солидных опухолей: аденокарциномы молочной железы Са-755 и толстой кишки АКАТОЛ, эпидермоидный рак легкого Льюис, меланома В-16, рак шейки матки РШМ-5, саркома-180 мышей и саркома-45 крыс. Оценка противоопухолевой активности метилдакарбазина проводилась в сравнении с аналогом – дакарбазином, используемым в онкологической практике.

В результате проведенных исследований выявлено, что метилдакарбазин обладает высоким противоопухолевым действием на ряд экспериментальных опухолей животных, аналогично американскому препарату ДАКАР-

БАЗИН. Чувствительными к препарату оказались преимущественно солидные опухоли мышей: Са-755, АКАТОЛ, В-16. Менее чувствительными были рак легкого Льюиса (LLC), рак шейки матки (РШМ-5) и саркома-180. Из гемобластозов к метилдакарбазину умеренно чувствительны L-1210 и P-388.

По основным химиотерапевтическим характеристикам (торможение роста опухоли, УПЖ%) метилдакарбазин аналогичен американскому дакарбазину. При изучении фармакокинетики и фармакодинамики меченого ^{14}C по метиламидной группе содержание в выдыхаемом воздухе ^{14}C CO_2 составляло лишь 5 % от общего. Таким образом, можно говорить о самостоятельном препарате, который не превращается в организме в дакарбазин.

Препарат обладает небольшим диапазоном терапевтических доз. Максимально-переносимая доза (МПД) при ежедневном введении в течение 5 дней – 200 мг/кг. Противоопухолевое действие препарата проявляется при дозах 100–150 мг/кг в день в течение 5 дней.

Метилдакарбазин одинаково эффективен при различных режимах применения (однократное, пятикратное, лечение в течение 10 дней с разделением суточной дозы на 2 инъекции и др.), что очень важно в практической терапии и существенно при комбинировании с другими препаратами. Сравнительная оценка токсических показателей позволила считать оптимальным режим ежедневного пятикратного введения (инъекции 1 раз в сутки) как наименее токсичный и рекомендовать его для дальнейших исследований. Тем не менее, при необходимости можно использовать и другие режимы, избегая токсического проявления путем учета хронобиологических особенностей метилдакарбазина. Установлено, что чувствительность мышей к токсическому действию метилдакарбазина подвержена суточным колебаниям. Однократные дозы препарата, вызывающую высокую летальность мышей после его введения в утренние часы, становятся переносимыми для организма животных при введении в вечерние часы.

Таким образом, с целью снижения побочного действия метилдакарбазин следует применять в период минимальной реактивности к нему организма.

Лечебное действие метилдакарбазина также зависит от пола животных, при использовании различных дозировок лечебное действие на самцов всегда было выше, чем у самок.

Препарат оказывает одинаковое терапевтическое действие при оральном и всех способах парентерального введения.

Метилдакарбазин является активным модулятором биологического действия некоторых противоопухолевых препаратов. Препарат практически в неэффективных дозах (1/5–1/3 от МПД), потенцирует терапевтическое действие циклофосфана и проспидина.

Изучение качественной и количественной токсичности, проведенное в лаборатории фармакологии ВОИЦ АМН СССР, показало, что в токсических дозах препарат обладает гемато- и гастроинтестинальной токсичностью. Степень проявления токсических свойств препарата зависит от величины примененной дозы и при применении переносимых доз носит обратимый ха-

рактар. Метилдакарбазин при однократном и многократном введении в переносимых дозах не влияет на функцию сердца, ЦНС, печени и почек и не обладает пирогенными свойствами и аллергизирующим действием, в дозе, близкой к максимально переносимой, обладает эмбриотоксическими свойствами. Это выразалось в полной или частичной резорбции плодов. Тератогенные свойства метилдакарбазина не исследовались, т.к. не было обнаружено жизнеспособных плодов.

Метилдакарбазин в лекарственной форме обладает умеренно выраженным местно-раздражающим действием, сходным с действием дакарбазина. При попадании препарата в подкожную клетчатку возможно развитие некрозов.

Биологическая активность метилдакарбазина сохраняется длительное время; препарат с четырехлетним сроком хранения также эффективен, как свежеприготовленный.

При сравнительных экономических показателях показано, что метилдакарбазин дешевле дакарбазина на 23 %, его производство более безопасно. Однако в 1995 г. начавшаяся II фаза клинических исследований была прекращена из-за отсутствия Госзаказа.

8.3. Темозоломид [248]

Применение

Злокачественная глиома (мультиформная глиобластома, анапластическая астроцитома) при наличии рецидива или прогрессирования заболевания после стандартной терапии; распространенная метастазирующая злокачественная меланома (1 линия терапии).

Фармакологическое действие

Обладает противоопухолевым, алкилирующим, иммунодепрессивным действием.

В системном кровотоке при физиологических значениях pH подвергается быстрому химическому превращению в цитотоксичный монометилтриазеноимидазолкарбоксамид (МТИК). Цитотоксическое действие МТИК обусловлено алкилированием гуанина в положении O₆ и N₇ (дополнительно) с последующим запуском механизма аберрантного восстановления метилового остатка. Нарушает структуру и синтез ДНК, клеточный цикл.

При приеме внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} достигается через 0,5–1,5 ч (самое раннее – через 20 мин), прием пищи понижает C_{max} на 33 %, AUC — на 9 %. Слабо связывается с белками крови (10–20 %). Проходит через ГЭБ, проникает в спинномозговую жидкость. Не метаболизируется в печени. T_{1/2} из плазмы – 1,8 ч. Клиренс, объем распределения и T_{1/2} не зависят от дозы. Плазменный клиренс не зависит от возраста, функции почек, курения. Выводится преимущественно почками, 5–10 % – в неизменном виде, остальное – в виде 4-амино–5-имидазол-карбоксамида гидрохлорида и неидентифицированных полярных метаболитов.

У детей AUC больше, чем у взрослых. Однако максимальная переносимая доза на один цикл лечения у детей и взрослых одинакова — 1000 мг/м². На фоне нарушения функции печени легкой или средней степени тяжести фармакокинетические параметры не изменяются.

В доклинических исследованиях на крысах и кроликах, получавших дозу 150 мг/м², отмечено токсическое и тератогенное действие на плод.

Противопоказания

Гиперчувствительность, в т.ч. к дакарбазину, выраженная миелосупрессия, беременность, кормление грудью.

Ограничения к применению

Возраст до 3 лет при мультиформной глиобластоме и до 18 лет при злокачественной меланоме (эффективность и безопасность применения не определены).

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано при беременности (отсутствует клинический опыт), при необходимости назначения следует предупредить пациентку о возможном риске для плода. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (сведения о проникновении в грудное молоко отсутствуют).

Побочные действия

Со стороны нервной системы и органов чувств: повышенная утомляемость (22 %), головная боль (14 %), сонливость (6 %), 2–5 % – астения, недомогание, головокружение, парестезия, нарушение вкуса.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гомеостаз): тромбоцитопения (19 %) и нейтропения (17 %) 3 или 4 степени у пациентов с глиомой (с госпитализацией и/или отменой терапии в 8 % и 4 % случаев), у пациентов с меланомой – 20 % и 22 %, соответственно (с госпитализацией и/или отменой терапии в 3 % и 1,3 % случаев), обратимая миелосупрессия (в течение первых циклов лечения, с максимумом между 21 и 28 днями).

Со стороны органов ЖКТ: тошнота (43 %) и рвота (36 %) средней или слабой степени выраженности (не более 5 приступов рвоты в сутки), сильная тошнота и рвота (4 %), запор (17 %), анорексия (11 %), диарея (8 %), 2–5 % – диспепсия.

Аллергические реакции: сыпь (6 %), 2–5 % – зуд.

Прочие: лихорадка (6%), 2–5 % – болевой синдром, в т.ч. боль в животе, одышка, озноб, алопеция, уменьшение массы тела.

Взаимодействие

Одновременный прием средств, угнетающих костный мозг, увеличивает вероятность миелосупрессии. Вальпроевая кислота понижает клиренс темозоломида.

Передозировка

Симптомы: нейтропения, тромбоцитопения (при разовом приеме в дозах 1000 мг/м² и более).

Лечение: поддерживающая терапия.

Способ применения и дозы

Внутрь, натощак, не менее чем за 1 ч до приема пищи; капсулы проглатывать целиком, запивая стаканом воды. Взрослым и детям старше 3 лет, ранее не подвергавшимся химиотерапии: начальная доза — 200 мг/м^2 1 раз в сутки в течение 5 дней подряд в 28-дневном цикле лечения. Для пациентов, ранее проходивших курс химиотерапии, начальная доза — 150 мг/м^2 с последующим ее повышением во втором цикле до 200 мг/м^2 (если в 1-й день следующего цикла число нейтрофилов не ниже $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов — не ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$). Курс продолжается до прогрессирования заболевания (максимально 2 года).

Меры предосторожности

Применение возможно только под наблюдением врача, имеющего опыт химиотерапии. Лечение начинают, если число нейтрофилов не менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — не менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Обязателен клинический анализ крови до начала и во время терапии: на 22-й день, т.е. на 21-й день после приема первой дозы (но не позднее 48 ч после этого дня) и далее 1 раз в неделю, пока число нейтрофилов не достигнет $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов — $100 \cdot 10^9/\text{л}$. При числе нейтрофилов менее $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$ в ходе любого цикла лечения необходимо уменьшение дозы в следующем цикле (минимальная рекомендованная доза — 100 мг/м^2). Женщинам детородного возраста, а также мужчинам во время лечения и в течение 6 мес после его окончания необходимо использовать эффективные противозачаточные средства. Мужчинам рекомендуется обратиться за консультацией по поводу криоконсервации спермы до начала лечения ввиду возможного риска необратимого бесплодия. С осторожностью применять у больных старше 70 лет (повышен риск развития нейтро- и тромбоцитопении) и у пациентов с выраженным нарушением функции печени и почек. При попадании порошка из поврежденной капсулы на кожу или слизистые оболочки, его следует немедленно и тщательно смыть водой. Опыт применения при глиоме у детей старше 3 лет ограничен. С осторожностью применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

8.4. Триазавирин

Новый противовирусный препарат [351], клинические исследования проводили ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития и ГОУ ВПО СПбГМУ им. И.П. Павлова. Исследование проводилось в период эпидемии гриппа 2010 г. У всех 114 пациентов был лабораторно подтвержден диагноз гриппа, у 20 (17,5 %) подтвержден грипп В, у остальных (82,5 %) грипп А. Сроки нормализации температуры у пациентов, получавших триазавирин, сокращалась более чем в 2 раза по сравнению с группой получавшей плацебо. Не наблюдалось различий в состоянии пациентов с гриппом А и В. Через 1 сут после начала приема препарата доля пациентов с нормальной температурой со-

ставляла 46 и 53,4 %, на вторые сутки – 54 и 83,8 %, с плацебо 21,6 %. У пациентов получавших препарат отмечено статистически значимое сокращение времени интоксикации. Преимущества лечения у 12 пациентов, отнесенных к группе риска (бронхиальная астма, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания) были аналогичны таковым в общей популяции. Уровень повторного выделения вирусов А (H1N1) pdm на пятый день лечения триазавирином был существенно ниже, чем у пациентов получавших плацебо. Средняя продолжительность лечения триазавирином – 5 дней. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата, не отмечены. В сравнении с Озелтамивиром (Тамифлю) триазавирин показал лучшие результаты. Исследования продолжаются. Рекомендуемый режим приема препарата в качестве лечебного средства – 2–3 раза в день по одной капсуле, содержащей 250 мг триазавирина.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальные концентрации (C_{\max}) достигаются в течение 1–1,6 ч. C_{\max} при рекомендуемом режиме дозирования составляет 4,8 мкг/мл. величина AUC крови составляет 12,8 мкг/ч^{*} мл. $T_{1/2}$ 1–5 ч. Почками в неизменном виде выводится от 15 до 45 % препарата. Средняя величина клиренса составляет 246 мл/мин.

Заключение

При диазотировании аминов гетероциклического ряда в зависимости от условий могут быть получены три формы diaзосоединений. При наличии сильного электроноакцепторного характера цикла либо протонирования по одному из атомов азота образуются нитрозамины. В галогенводородных кислотах нитрозаминогруппа замещается на соответствующий галоген. В других случаях получены соли diaзония или, при наличии NH-фрагмента в цикле, выделены diaзосоединения, подобные по структуре алифатическим производным. Данные три формы diaзосоединений существенно различаются по реакционной способности.

При наличии в *o*-положении амидиновой, амидоксимной группировки и др. образующееся diaзосоединение очень быстро циклизуется по гетероэлектроциклическому механизму. В случае амидной группы удается выделять соответствующие diaзосоединения. Однако они также вступают в реакцию внутримолекулярной циклизации. Отмечены случаи внутримолекулярной реакции, когда diaзогруппа атакует неактивированное фенильное кольцо.

Приведены физико-химические характеристики большого ряда diaзопроизводных. Критериальными факторами, позволяющими дать прогноз о реакционной способности, являются величина валентных колебаний N₂, величина химического сдвига протона в кольце в ¹H в ЯМР спектре, а также величина химического сдвига атома углерода, связанного с diaзогруппой, в спектре ¹³C ЯМР.

Практически независимо от реакционной способности diaзосоединения в среде органического растворителя реагируют с вторичными аминами, давая триазены. Образующееся в реакции с первичными аминами и производными гидразина соединение, как правило, распадается. Из полученных триазенов прочно вошел в клиническую онкологическую практику препарат дакарбазин.

Все соли diaзония и diaзосоединения легко вступают в реакцию Яппа-Клингемана с СН-активными соединениями, давая соответствующие гидразоны. В отличие от ароматических соединений гидразоны гетероциклов превращаются в производные азоло-1,2,4-триазинов. При наличии в молекуле СН-активного производного кето-, карбоксиалкильной или нитрильной групп в образующемся триазиновом цикле появляются гирокси- или аминогруппа, либо получают триазиноны. Направление циклизации можно варьировать при изменении pH реакционной массы. Из огромного ряда полученных соединений в настоящее время проходит клиническую апробацию противовирусный препарат триазавирин.

Согласно структуре diaзосоединения гетероциклического ряда вступают в реакции циклоприсоединения. При термоллизе или фотоллизе они с выделением азота превращаются в карбены. Последние, в зависимости от условий получения, могут быть в синглетном или триплетном состоянии. Карбены легко вступают в разнообразные реакции. Отмечена реакция внедрения

по С–F связи полифторсодержащих соединений. Для этой группы diaзосоединений также характерны реакции 1,3-, 1,7- и 1,11-циклоприсоединения с диполярофилами. Среди синтезированных веществ вошел в клиническую онкологическую практику препарат темозоломид.

Благодаря протропным превращениям все три формы diaзосоединений вступают в характерную для ароматических солей diaзония реакцию азосочетания. Реакционная способность гетероциклических солей diaзония варьируется в чрезвычайно широких пределах. Так, 3-diaзопирролы реагируют с β -нафтолом в расплаве, а соли diaзония бензимидазола настолько реакционноспособны, что вступают в реакцию азосочетания даже с простыми аренами, превосходя самую активную diaзосоставляющую компоненту ароматического ряда – пикрилдiazоний сульфат.

Рассмотрено медицинское применение препаратов, синтезированных на основе diaзосоединений гетероциклического ряда.

Список литературы

1. Thiele, F.K.J. Diazoguanidin und Derivative // *Ann.* – **1892**. – Bd. 270. – S. 46–54.
2. Zollinger, H. Diazo Chemistry. I. Aromatic and heteroaromatic compounds / VCH: Weinheim, Germany, **1994**. – 454 p.
3. Butler, R.N. The diazotization of heterocyclic primary amines // *Chem. Revs.* – **1975**. – Vol. 75. – № 2. – P. 241–257.
4. Tišler, M.; Stanovnik, B. Utility of heterocyclic diazo compounds in organic synthesis // *Heterocycles*. – **1976**. – Vol. 4. – № 6. – P. 1115–1166.
5. Štěrba V. The chemistry of diazonium and diazo group. // Edit. S. Patai N.Y.: Wiley and Sons. – **1978**. – 1069 p.
6. Тишлер М., Становник Б. Гетероциклические диазосоединения как синтоны в органическом синтезе // *ХГС*. – **1980**. – № 5. – С. 579–603.
7. Elnagdi, M.H.; Zayed, E.M.; Abdou, S. Chemistry of heterocyclic diazo compounds // *Heterocycles*. – **1982**. – Vol. 19. – № 3. – P. 559–578.
8. Cirrincione, G.; Almerico, A.M.; Aiello, E.; Dattolo, G. Diazoazoles // *Adv. Heterocyclic Chem.* – **1990**. – Vol. 48. – P. 65–175.
9. Goerdeler, J.; Roegler, M. Über 1,2,4-Thiadiazole. X. Struktur und Chemisches Verhalten der 5-Nitrozamino-1,2,4-thiadiazole; Zgleich ein Beitrag zur heterocyclischen Diazochemie // *Chem. Ber.* – **1958**. – Bd. 91. – № 5. – S. 1025–1036.
10. Gehlen, H.; Dost, J. Über Nitrosamine von 3-Amino-1,2,4-Triazolen // *Ann.* – **1963**. – Bd. 665. – S. 144–149.
11. Goerdeler, J.; Gnad, G. Über 5-Amino-1,2,3-thiadiazole // *Chem. Ber.* – **1966**. – Bd. 99. – № 5. – S. 1618–1631.
12. Gehlen, H.; Demis, P. Darstellung und Hydrazinolyse 2,4-Disubstituierter 1,3,4-oxadiazolone // *Z. Chem.* – **1968**. – Bd. 8. – № 6. – S. 221.
13. Goerdeler, J.; Deselaers, K. Isothiazole. LX. Beitrag zur Chemie von Diazoisothiazolen // *Chem. Ber.* – **1970**. – Bd. 103. – № 1. – S. 112–122.
14. Butler, R.N.; Lambe, T.M.; Scott, F.L. A new series of heterocyclic primary nitrosoamines // *Chem. Ind. (London)* – **1970**. – № 19. – P. 628.
15. Butler, R.N.; Lambe, T.M.; Tobin, J.C.; Scott, F.L. Stable heterocyclic primary nitrosoamine // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. – **1970**. – № 13. – P. 1357–1361.
16. Симонов А.М., Колодяжная С.Н., Подладчикова Л.Н. Диазосоединения гетероциклического ряда. I. 2-(N-Нитрозамино)бензимидазолы // *ХГС*. – **1974**. – № 5. – С. 689–692.
17. Согомонова А.Р., Симонов А.М., Колодяжная С.Н., Диваева Л.Н. Простейшие арены в качестве азосоставляющих // *ЖОрХ*. – **1980**. – Т. 16. – Вып. 11. – С. 2349–2355.
18. Багал И.Л., Ельцов А.В. Кислотность катиона диазония и превращения диазосоединений в водных средах. – В кн.: Реакционная способность ароматических соединений: межвузов. сб. – М.: МХТИ, **1982**. – С. 28–65.

19. Малеванный А.С., Багал И.Л., Быкова Л.М., Ельцов А.В. Механизм превращений 4-сульфонато-1-нафталиндиазония // *ЖОХ*. – **1992**. – Т. 62. – С. 1615–1625.
20. Goerdeler, J.; Deselaers, K.; Ginsberg, A. Die Umsetzung von Nitrosaminothiadiazolen zu Diazoaminothiadiazolen // *Chem. Ber.* – **1960**. – Bd. 93. – № 3. – S. 963–974.
21. Oku, A.; Matsui, A. Diazotization of nitroantranilic acids. Effect of carboxyl group on the nucleophilic substitution of the nitro group by chloride ion // *J. Org. Chem.* – **1979**. – Vol. 44. – № 19. – P. 3342–3344.
22. Markwald, W. Untersuchung in Piridinreihe // *Ber.* – **1894**. – Bd. 27. – № 4. – S. 1317–1339.
23. Markwald W. Über Chlorpiridinen // *J. Monatsh. Chem.* – **1894**. – Bd. 15. – № 1. – P. 173–181.
24. Desai, R.D.; Hunter, R.F.; Khalidi, R.K. The unsaturation and tautomeric mobility of heterocyclic compounds. V. Benzoxazoles // *J. Chem. Soc.* – **1934**. – № 8. – P. 1186–1190.
25. Parker, E.D.; Shike, W. Substituted 2-picoline derived from 6-aminopicoline // *J. Am. Chem. Soc.* – **1947**. – Vol. 69. – № 1. – P. 63–67.
26. Азев Ю.А., Мокрушина Г.А., Постовский И.Я. Нуклеофильное замещение в 2-нитро-3-галогенпиридинах // *ХГС*. – **1974**. – № 6. – С. 792–795.
27. Jovanovic, M.V. Diazotization of some aminodiazine *N*-oxides // *Heterocycles*. – **1980**. – Vol. 20. – № 10. – P. 2011–2018.
28. Багал И.Л., Певзнер М.С., Фролов А.Н. Взаимодействие солей диазония бензольного ряда с нитритом натрия в присутствии катализатора // *ЖОрХ*. – **1969**. – Т. V. – Вып. 10. – С. 1820–1828.
29. Tedder, J.M.; Theaker, G. The direct introduction of the diazonium group into aromatic nuclei. VI. Reaction mechanisms // *Tetrahedron*. – **1959**. – Vol. 5. – № 4. – P. 288–292.
30. Tedder, J.M.; Webster, B. 3-Diazopyrroles // *J. Chem. Soc.* – **1960**. – № 8. – P. 3270–3274.
31. Tedder, J.M.; Webster, B. Heterocyclic diazo-compounds. Part II. 2-Diazopyrroles // *J. Chem. Soc.* – **1962**. – № 5. – P. 1638–1642.
32. Patel, H.P.; Tedder, J.M. Heterocyclic diazocompounds. Part III. 4-Diazopyrazoles prepared by the direct introduction of the diazonium group into the pyrazole nucleus // *J. Chem. Soc.* – **1963**. – № 9. – P. 4589–4592.
33. Patel, H.P.; Tedder, J.M.; Webster, B. Direct introduction of the diazonium group into the pyrazole nucleus // *Chemistry & Industry (London, United Kingdom)*. – **1961**. – P. 1163.
34. Daidone, G.; Plescia, S.; Raffa, D.; Maggio, B.; Schillaci, D. Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of new 4-nitroso and 4-diazopyrazole derivatives // *IL Farmaco*. – **1992**. – Vol. 47. – № 2. – P. 203–217.
35. Daidone, G.; Bajardi, M.L.; Rafa, D.; Maggio, B. Facile synthesis of 5-benzamido-4-diazopyrazole derivatives, a class of biologically active agents and key intermediates // *Synth. Commun.* – **1995**. – Vol. 25. – № 10. – P. 1441–1449.

36. Daidone, G.; Bajardi, M.L.; Plescia, S.; Raffa, D.; Schillaci, D.; Maggio, B.; Benetollo, F.; Bombieri, G. One-step synthesis, crystallographic studies and antimicrobial activity of new 4-diazopyrazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – **1996**. – Vol. 31. – № 6. – P. 461–468.
37. Daidone, G.; Maggio, B.; Raffa, D.; Schillaci, D.; Plescia, S. Synthesis and antineoplastic activity of new 4-diazopyrazole derivatives // *IL Farmaco.* – **1997**. – Vol. 52. – № 8–9. – P. 557–559.
38. Daidone, G.; Maggio, B.; Plescia, S.; Raffa, D.; Musiu, C.; Milia, C.; Perra, G.; Marongiu, M.E. Antimicrobial and antineoplastic activities of new 4-diazopyrazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – **1998**. – Vol. 33. – № 5. – P. 375–382.
39. Patel, H.P.; Tedder, J.M. Heterocyclic diazocompounds. Part IV. 3-Diazoindoles // *J. Chem. Soc.* – **1963**. – № 9. – P. 4593–4595.
40. Doering, W. von E.; Depuy C.H. Diazocyclopentadiene // *J. Am. Chem. Soc.* – **1953**. – Vol. 75. – № 23. – P. 5955–5957.
41. Gonzalez, A.; Galvez, C. Application of phase-transfer catalysis to the synthesis of 3-diazo-3*H*-indazoles // *Synthesis*. – **1981**. – № 9. – P. 741–742.
42. Schmitz, A.; Kraatz, U.; Korte, F. Synthesis and reactivity of heterocyclic α -diazo carbonyl compounds // *Heterocycles*. – **1978**. – Vol. 10. – P. 199–205.
43. Lunt, E.; Newton, C.G.; Smith, C.; Stevens, G.P.; Stevens, M.F.G.; Straw, C.G.; Walsh, R.J.A.; Warren, P.J.; Fizames, C.; Lavelle, F.; Langdon, S.P.; Vickers, L.M. Antitumour imidazotetrazines. 14. Synthesis and antitumour activity of 6- and 8-substituted imidazo[1,5-*d*]-1,2,3,5-tetrazinones and 8-substituted pyrazolo[1,5-*d*]-1,2,3,5-tetrazinones // *J. Med. Chem.* – **1987**. – Vol. 30. – № 2. – P. 357–366.
44. Moriconi, E.J.; Murray, J.J. Pyrolysis and photolysis of 1-methyl-3-diazooxindole. Base decomposition of isatin 2-tosylhydrazone // *J. Org. Chem.* – **1964**. – Vol. 29. – № 12. – P. 3577–3584.
45. Kreutzberger, A.; Kalter, P.A. Azo Coupling in the Pyrrole System. The Synthesis of Azopyrroles // *J. Org. Chem.* – **1961**. – Vol. 26. – № 10. – P. 3790–3796.
46. Farnum, D.G.; Yates, P. The preparation and reactions of some diazopyrazoles // *J. Am. Chem. Soc.* – **1962**. – Vol. 84. – № 8. – P. 1399–1406.
47. Shealy, Y.F.; O'Dell, C.A. Synthesis, antileukemic activity, and stability of 3-(substituted-triazeno)pyrazole-4-carboxylic acid. Ester and 3-(substituted-triazeno)pyrazole-4-carboxamide // *J. Pharm. Sci.* – **1971**. – Vol. 60. – № 4. – P. 554–560.
48. Spasova, M.; Sakharieva, R.; Golovinski, E. Synthese und Strukturklärung von Diazoniumderivaten einiger Pyrazole // *Z. Chem.* – **1983**. – Bd. 23. – № 8. – S. 295–296.
49. Dattolo, G.; Cirrincione, G.; Almerico, A.M.; Presti, G.; Aiello, E. Polycondensed nitrogen heterocycles. Part 15. Reactivity of 3-diazopyrroles. 3. 1*H*-Pyrrolo[3,2-*c*]cinnoline and pyrrolo[3,4-*c*]pyridazine // *Heterocycles*. – **1984**. – Vol. 22. – № 10. – P. 2269–2276.

50. Cirrincione, G.; Almerico, A.M.; Dattolo, G.; Aiello, E.; Grimaudo, S.; Diana, P.; Misuraca, F. 3-Diazopyrroles. Part 5 (1). Antibacterial activity of 3-diazo-2-phenylpyrroles // *IL Farmaco*. – **1992**. – Vol. 47. – № 12. – P. 1555–1562.
51. Dattolo, G.; Cirrincione, G.; Almerico, A.M.; Aiello, E. Polycondensed Nitrogen Heterocycles. Part 22. Pyrrolo[3,4-*d*]-1,2,3-triazines: a New Ring System as Potential Antineoplastic Agent // *J. Heterocycl. Chem.* – **1989**. – Vol. 26. – № 6. – P. 1747–1749.
52. Dattolo, G.; Cirrincione, G.; Almerico, A.M.; Aiello, E.; Grimaudo, S.; Diana, P.; Rausa, L.; Dusonchet, L.; Crosta, L.; Tolomeo, M.; Candiloro, V.; Meli, M. 3-Triazenopyrroles: synthesis and antineoplastic activity // *IL Farmaco*. – **1993**. – Vol. 48. – № 2. – P. 191–194.
53. Cirrincione, G.; Almerico, A. M.; Dattolo, G.; Aiello, E.; Diana, P.; Grimaudo, S.; Barraja, P.; Mingoia, F.; Gancitano, R.A. 3-Triazenoindoles. synthesis and antileukemic activity // *Eur. J. Med. Chem.* – **1994**. – Vol. 29. – № 11. – P. 889–891.
54. Diana, P.; Barraja, P.; Lauria, A.; Almerico, A.M.; Cirrincione, G.; Loi, A.G.; Musiu, C.; Pani A.; La Colla, P.; Marongiu, M.E. 2-Triazenopyrroles: synthesis and biological activity // *Eur. J. Med. Chem.* – **1999**. – Vol. 34. – № 4. – P. 353–360.
55. Cirrincione, G.; Almerico, A.M.; Diana, P.; Grimaudo, S.; Barraja, P.; Dattolo, G.; Aiello, E.; Mingoia, F. 2-Diazopyrroles: synthesis and antileukemic activity // *IL Farmaco*. – **1996**. – Vol. 51. – № 4. – P. 275–277.
56. Barraja, P.; Lauria, P.A.; Almerico, A.M.; Dattolo, G.; Cirrincione, G. 2-Diazoindoles: building blocks for the synthesis of antineoplastic agents // *IL Farmaco*. – **2002**. – Vol. 57. – № 2. – P. 97–100.
57. Simon, U.; Süss, O.; Horner, L. Photolyse von 3-Diazo-indoleninen und indazoleninen in verschiedenen Medien. (Light reactions. XIX. Photolysis of 3-diazoindolenines and indazolenines in various media) // *Ann.* – **1966**. – Bd. 697. – S. 17–41.
58. Angelico, F.; Capuano, S. Über Derivate des β -Diazo- α -phenylindols // *Gazz. Chim. Ital.* – **1937**. – № 67. – P. 633–637.
59. Reimlinger, H.; Van Overstraeten, A.; Viehe, H.G. Über das 3(5)-Diazopyrazol // *Chem. Ber.* – **1961**. – Bd. 94. – № 4. – S. 1036–1041.
60. Allmann, R.; Debaerdemaeker, T.; Grahn, W.; Reichardt, C. Darstellung und Struktur von heteroanalogen Arylazomalondialdehyden und *as*-Triazino[4,3-*b*]indazolen // *Chem. Ber.* – **1974**. – Bd. 107. – № 5. – S. 1555–1567.
61. Латыпов Н.В., Силевич В.А., Иванов П.А., Певзнер М.С. Диазотирование аминонитропиразолов // *ХГС*. – **1976**. – № 12. – С. 1649–1653.
62. Beck, J.R.; Gajewski, R.P.; Lynch, M.P.; Wright, F.L. Nonaqueous diazotization of 5-amino-1-aryl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate esters // *J. Heterocycl. Chem.* – **1987**. – Vol. 24. – № 1. – P. 267–270.
63. Vicentini, C.B.; Veronese, A.C.; Giori, P.; Pani, A.; Piras, G.; Gabrielsen, A.; La Colla, P. 4-Diazo-5-alkylsilylphamidopyrazoles: synthesis and evaluation of biological activity // *IL Farmaco*. – **1991**. – Vol. 46. – № 11. – P. 1351–1363.

64. Vicentini, C.B.; Veronese, A.C.; Poli, T.; Guarneri, M.; Giori, P. Synthesis of *N*-alkyl-*N'*-(4-diazo-5-pyrazolyl)ureas and their conversion to pyrazolo[3,4-*d*]triazole and pyrazolo[3,4-*d*]oxazole derivatives // *Heterocycles*. – **1991**. – Vol. 32. – № 4. – P. 727–734.
65. Vicentini, C.B.; Manfrini, M.; Mares, D.; Veronese, A.C. Synthesis of 5,7-dimethylpyrazolo[3',4':4,5]thiazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazole, an analogue of tricyclazole // *Heterocycles*. – **1999**. – Vol. 51. – № 4. – P. 829–832.
66. Long, R.A.; Gerster, J.F.; Tomnsend, L.B. Derivatives of the new ring system pyrazolo[4,3-*d*]-*v*-triazine and the synthesis of 5,7-disubstituted 3-methylpyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines and 5,7-disubstituted 3-methylpyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine 6-oxides which are structurally related to the nucleoside antibiotics Formycin and Formycin B // *J. Heterocycl. Chem.* – **1970**. – Vol. 7. – № 4. – P. 863–869.
67. Vilarrassa J.; Granados R. Diazo-, azo- and azidoazoles, and related compounds. I. Synthesis of naphthoazolo-*as*-triazines from diazoazoles and 2-naphthol // *J. Heterocycl. Chem.* – **1974**. – Vol. 11. – № 6. – P. 867–872.
68. Elnagdi, M.H.; El-Moghayar, M.R.; Fleita, D.H.; Hafez, E.H.A.; Fahmy, S.M. Pyrimidine derivatives and related compounds. 4. A route for the synthesis of pyrazolo[3,4-*c*]-*as*-triazines, pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines and pyrazolo[1,5-*c*]-*as*-triazines // *J. Org. Chem.* – **1976**. – Vol. 41. – № 24. – P. 3781–3784.
69. Elnagdi, M.H.; Elmoghayar, M.R.H.; Kandeel, E.M.; Ibrahim, M.K.A. Reactions with heterocyclic diazonium salts: new routes for the synthesis of pyrazolo[1,5-*c*]-*as*-triazines // *J. Heterocycl. Chem.* – **1977**. – Vol. 14. – № 2. – P. 227–230.
70. Elnagdi, M.H.; Elmoghayar, M.R.H.; Fahmy, S.M.; Alnima, H.H.; Ibraheim, M.K.A. Reactions with heterocyclic diazonium salts, II. Synthesis of some new pyrazolo[1,5-*c*]-*as*-triazines and 1,2,4-triazolo[1,5-*c*]-*as*-triazines // *Z. Naturforsch.* – **1978**. – Bd. 33B. – № 2. – P. 216–219.
71. Elnagdi, M.H.; Zayed, E.M.; Khalifa, M.A.E.; Chozlan, S.A. Reactions with heterocyclic amidines, VII: Synthesis of some new pyrazolo[1,5-*c*]-1,2,4-triazines, pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines and pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines // *J. Monatsh. Chem.* – **1981**. – Vol. 112. – № 2. – P. 245–252.
72. Elmoghayar, M.R.H.; Ibraheim, M.K.A.; El-Sakka, J.; Elghandour, A.H.H.; Elnagdi, M.H. Pyrimidine derivatives and related compounds. XI. Synthesis of some new mercaptopyrazolo[1,5-*a*]-pyrimidines and mercaptopyrazolo[1,5-*c*]-*as*-triazines // *Arch. Pharm.* – **1983**. – Vol. 316. – № 8. – P. 677–702.
73. Kandeel, E.M.; Baghos, V.B.; Mohareb, I.S.; Elnagdi, M.H. Reactions with heterocyclic amidines. VII. Synthesis of some new 2-aminopyrazolo-[1,5-*a*]-pyrimidines and 2-aminopyrazolo-[1,5-*c*]-*as*-triazines // *Arch. Pharm.* – **1983**. – Vol. 316. – № 8. – P. 713–718.
74. Ankenbrand, T.; Neidlein, R. Synthesis of phosphonato-substituted azolo[1,2,4] triazines with potential biomedical applications // *Heterocycles*. – **1999**. – Vol. 51. – № 3. – P. 513–546.

75. Cheng, C.C.; Robins, R.K.; Cheng, R.C.; Lin, D.C. Pyrazoles. I. Synthesis of 4-hydroxypyrazolo[3,4-*d*]-*v*-triazine. A new analog of hypoxanthine // *J. Pharm. Sci.* – **1968**. – Vol. 57. – № 6. – P. 1044–1045.
76. Noell, C.W.; Cheng, C.C. Pyrazoles. 4. Analogs of 3-(3,3-dimethyl-1-triazeno) pyrazole-4-carboxamide // *J. Med. Chem.* – **1971**. – Vol. 14. – № 12. – P. 1245–1246.
77. Bamberger, E. Über eine neue Klasse von Diazoverbindungen. (Triazolene) // *Ber.* – **1899**. – Bd. 32. – № 7. – S. 1773–1797.
78. Auwers, K.; Sass, L.F.; Wittekindt, K. Weitere Untersuchungen über Indazole // *Ann.* – **1925**. – Bd. 444. – S. 195–220.
79. Ivanoff, C. Über Synthese des 5-Amino-3,4-pentamethylen-pyrazols und des 5-Methyl-2,3-pentamethylenfurans aus 1-Cyancyclopentanon // *Chem. Ber.* – **1954**. – Bd. 87. – № 10. – S. 1600–1604.
80. Bedford, G.R.; Cooper, F.C.; Partridge, M.W.; Stevens, M.F.G. Triazinoindazoles // *J. Chem. Soc.* – **1963**. – № 12. – P. 5901–5908.
81. Fortuna, D.; Stanovnik, B.; Tišler, M. The reaction of 3-Diazo-3*H*-indazole with Reactive Methylene Compounds and Formation of Imidazolo[3,2-*c*]-1,2,4-triazines // *J. Org. Chem.* – **1974**. – Vol. 39. – № 13. – P. 1833–1835.
82. Kočevár, M.; Stanovnik, B.; Tišler, M. 3-Diazopyrazolo[3,4-*b*]pyridine, a versatile synthon for new heterocyclic systems // *J. Heterocycl. Chem.* – **1978**. – Vol. 15. – № 7. – P. 1175–1184.
83. Kočevár, M.; Stanovnik, B.; Tišler, M. Reaction of 3-Diazopyrazolo(3,4-*b*)pyridine with some reactive methylene compounds and cycloadditions // *Heterocycles*. – **1977**. – Vol. 6. – № 6. – P. 681–688.
84. Melendez, E.; Vilarrasa, J. Diazo-, azo- and azidoazoles. II. 2-Diazoimidazole // *An. Quim.* – **1974**. – Vol. 70. – № 12. – P. 966–969.
85. Bouchet, M.J.; Rendon, A.; Wermuth, C.G.; Goeldner, M.; Hirth, C. Aryl diazo compounds and diazonium salts as potential irreversible probes of the GABA receptor // *J. Med. Chem.* – **1987**. – Vol. 30. – № 12. – P. 2222–2227.
86. Amick, T.J. The chemistry of 4-diazoimidazole and 4*H*-imidazolylidene // *Diss. Abstr. Int. B.* – **1983**. – Vol. 44. – № 4. – P. 1113. [CA **1984**, Vol. 100, 120970w]
87. Shealy, Y.F.; Krauth, C.A.; Montgomery, J.A. Imidazoles. I. Coupling reactions of 5-diazoimidazole-4-carboxamide // *J. Org. Chem.* – **1962**. – Vol. 27. – № 6. – P. 2150–2154.
88. Офицеров В.И., Пушкарева З.В., Мокрушин В.С., Рапакова Т.В. Синтез и свойства 4-хлоримидазо[4,5-*d*]-1,2,3-триазина // *ХГС*. – **1974**. – № 3. – С. 428–429.
89. Офицеров В.И., Мокрушин В.С., Нифонтов В.И., Пушкарева З.В., Никифорова Н.В., Лыч Л.Н. Синтез аналогов 5(4)-аминоимидазол-4(5)-карбоксамидов и пуринов. IV. Синтез производных 4(4)-меркаптоимидазол-4(5)-карбоновой кислоты // *ХГС*. – **1975**. – № 11. – С. 1550–1554.
90. Мокрушин В.С., Офицеров В.И., Рапакова Т.В., Цаур А.Г., Пушкарева З.В. Синтез аналогов 5(4)-аминоимидазол-4(5)-карбоксамидов и пуринов.

- V. Некоторые превращения в ряду имидазо[4,5-*d*]-1,2,3-триазинов // *ХГС*. – **1976**. – № 4. – С. 556–559.
91. Мокрушин В.С., Бакулев В.А., Пушкарева З.В. Направленный синтез аналогов предшественника пуринов 5(4)-аминоимидазол-4(5)-карбоксамида в качестве соединений, обладающий противоопухолевой активностью. Взаимосвязь строения и действия // *Химиотерапия опухолей в СССР*. – **1980**. – Вып. 31. – С. 117–121.
92. А.С. 981317 (СССР). Способ получения 4-метилмеркаптоимидазо[4,5-*d*][1,2,3]триазина // В.С. Мокрушин, В.А. Бакулев, Л.Ю. Кошечева, З.В. Пушкарева. – Оpubл. в Бюлл. изобр. – **1982**. – № 46. – С. 55.
93. Мокрушин В.С., Головина Е.Ф., Нифонтов В.И., Бакулев В.А., Поспелова Т.А., Усова В.К. Синтез и свойства аналогов 5(4)-аминоимидазол-4(5)-карбоксамида (АИКА) и пуринов. 13. Синтез 5(4)-гидразиоимидазолов и их производных // *ХГС*. – **1983**. – № 11. – С. 1552–1555.
94. Sheppard, W.A.; Webster, O.W. Hydrogen cyanide chemistry. V. Diazodicyanoimidazole and dicyanoimidazole halonium ylides // *J. Am. Chem. Soc.* – **1973**. – Vol. 95. – № 8. – P. 2695–2697.
95. Shealy, J.F.; Krauth, C.A.; Pitillo, R.; Hunt, D.E. A new antifungal and antibacterial agent, methyl 5(4)-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4(5)-carboxylate // *J. Pharm. Sci.* – **1967**. – Vol. 56. – № 1. – P. 147–148.
96. Shealy, Y.F.; Struck, R.F.; Holum, L.B.; Montgomery, J.A. Synthesis of Potential Anticancer Agents. XXIX. 5-Diazoimidazole-4-carboxamide and 5-Diazo-*v*-triazole-4-carboxamide // *J. Org. Chem.* – **1961**. – Vol. 26. – № 7. – P. 2396–2401.
97. Мокрушин В.С., Селезнева И.С., Поспелова Т.А., Усова В.К., Малинская С.М., Аношина Г.М., Зубова Т.Э., Пушкарева З.В. Синтез и свойства новых нитропроизводных имидазола // *Хим.-фарм. Журн.* – **1982**. – № 3. – С. 303–307.
98. Безматерных М.А., Мокрушин В.С., Поспелова Т.А., Ельцов О.С. Синтез 6,8-замещенных имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазинов и 1,4-дигидроимидазо[5,1-*c*]-[1,2,4]триазин-4-онов // *ХГС*. – **1998**. – № 6. – С. 805–815.
99. Безматерных М.А., Мокрушин В.С., Поспелова Т.А. Синтез 1,4-дигидроимидазо[5,1-*c*]-1,2,4-триазин-4-онов и имидазо[5,1-*c*]-1,2,4-триазолов // *ХГС*. – **1999**. – № 11. – С. 1544–1553.
100. Садчикова Е.В., Мокрушин В.С. Синтез и свойства 5-диазоимидазолов и солей имидазолил-5-дiazония // *Известия АН. Сер. хим.* – **2003**. – № 7. – С. 1516–1521.
101. Varoli, L.; Burnelli, S.; Garuti, L.; Vitali, B. Synthesis and antimicrobial activity of new diazoimidazole derivatives containing an *N*-acylpyrrolidine ring // *IL Farmaco*. – **2001**. – Vol. 56. – № 11. – P. 885–890.
102. Мокрушин В.С., Селезнева И.С., Нифонтов В.И., Пушкарева З.В. Синтез аналогов 5(4)-аминоимидазол-4(5)-карбоксамида и пуринов. 9. Особенности взаимодействия 5(4)-аминоимидазол-4(5)-карбоксгидразида с азо-

- тистой кислотой и 5(4)-аминоимидазол-4(5)-карбоксазида с аминами // *ХГС.* – **1980.** – № 11. – С. 1536–1540.
103. Cavalleri, B.; Bellani, P.; Lancini, G. Synthesis of 4(5)-substituted 2-amino-5(4)-hydroxyimino-5(4)*H*-imidazoles and their transformation into the corresponding 3-substituted 5-amino-1,2,4-oxadiazoles // *J. Heterocycl. Chem.* – **1973.** – Vol. 10. – № 3. – P. 357–361.
 104. Cavalleri, B.; Volpe, G.; Rosseli, T.B.; Diena, A. Synthesis and preliminary pharmacological studies of some 3-substituted 5-amino-1,2,4-oxadiazoles // *Farmaco Ed. Sci.* – **1976.** – Vol. 31. – № 6. – P. 393–402.
 105. Kirk, K.L.; Cohen L.A. Photochemistry of Diazonium Salts. I. Synthesis of 4-fluoroimidazoles, 4-fluorohistamine, and 4-fluorohistidine // *J. Am. Chem. Soc.* – **1973.** – Vol. 95. – № 14. – P. 4619–4624.
 106. Baig, G.U.; Stevens, M.F.G.; Stone, R.; Lunt, E. Triazines and related products. Part 24. Synthesis of pyrazol-4-ylidenehydrazinoimidazoles by hydrazinolysis of imidazo[5,1-*c*][1,2,4]triazines and 2-arylaazoimidazoles by diazonium coupling reactions // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – **1982.** – № 8. – P. 1811–1819.
 107. Фролов А.Н., Певзнер М.С., Шохор И.Н., Гальковская А.Г., Багал Л.И. Синтез и строение некоторых солей диазония ряда 1,2,4-триазола // *ХГС.* – **1970.** – № 5. – С. 705–709.
 108. Паньков А.К., Певзнер М.С., Багал Л.И. Взаимодействие 3(5)-диазо-1,2,4-триазолов с анионами нитроалканов // *ХГС.* – **1972.** – № 5. – С. 713–717.
 109. Stadler, D.; Anschutz, W.; Regitz, M. Investigation on diazo compounds and azides, XXIV. Structure and reactivity of tosyl azide adduct to malodinitrile // *Ann.* – **1975.** – № 12. – S. 2159–2168.
 110. Shevlin, P.B. Formation of atomic carbon in the decomposition of 5-tetrazolyldiazonium chloride // *J. Am. Chem. Soc.* – **1972.** – Vol. 94. – № 4. – P. 1379–1380.
 111. Hofmann, K.A.; Hock, H. Diazoaminotetrazolsäure // *Ber.* – **1910.** – Bd. 43. – S. 1866–1871.
 112. Основы химии и технологии биоорганических и синтетических лекарственных веществ: учебное пособие / В.С. Мокрушин, Г.А. Вавилов. – СПб: Проспект Науки, 2009. – 496 с.
 113. Fabian, W.M.F.; Bakulev, V.A.; Kappe, C.O. Pericyclic versus pseudopericyclic 1,5-electrocyclization of iminodiazomethanes. An *ab initio* and density functional theory study // *J. Org. Chem.* – **1998.** – Vol. 63. – № 17. – P. 5801–5805.
 114. Бакулев В.А., Глориозов В.А. MINDO/3 Расчет циклизации 2-диазоэтанаминина в 1H-1,2,3-триазол // *ХГС.* – **1989.** – № 4. – С. 504–507.
 115. Migawa M.T., Townsend L.B. Synthesis and unusual chemical reactivity of certain novel 4,5-disubstituted 7-benzylpyrrolo[2,3-*d*][1,2,3]triazines // *J. Org. Chem.* – **2001.** – Vol. 66. – P. 4776–4782.
 116. Stevens, M.A.; Smith, H.W.; Brown, G.B. Purine *N*-oxides. VIII. *N*-Oxides of azapurines // *J. Am. Chem. Soc.* – **1960.** – Vol. 82. – № 12. – P. 3189–3192.

117. Montgomery, J.A.; Thomas, H.J. Nucleosides of 2-azapurines and certain ring analogs // *J. Med. Chem.* – **1972**. – Vol. 15. – № 2. – P. 182–186.
118. Manfredini, S.; Bazzanini, R.; Baraldi, P.G.; Guarneri, M.; Simoni, D.; Marongiu, M.E.; Pani, A.; Tramontano, E.; La Colla, P. Pyrazole-related nucleosides. Synthesis and antiviral/antitumor activity of some substituted pyrazole and pyrazolo[4,3-*d*]-1,2,3-triazin-4-one nucleosides // *J. Med. Chem.* – **1992**. – Vol. 35. – № 5. – P. 917–924.
119. Kelley, J.L.; Wilson, D.C.; Styles, V.L.; Soroko, F.E.; Cooper, B.R. 7-(2-Fluorobenzyl)-4-(substituted)-7*H*-imidazo[4,5-*d*]-1,2,3-triazines and 7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-1,2,3-triazines. Synthesis and anticonvulsant activity // *J. Heterocycl. Chem.* – **1995**. – Vol. 32. – № 5. – P. 1417–1421.
120. Saito, T.; Asahi, Y.; Nakajima, S.; Fujii, T. A unique transformation of 5-amino-*N'*-methoxyimidazole-4-carboxamidines by diazotization: synthesis of the 5-azido analog of AICA riboside // *Heterocycles*. – **1990**. – Vol. 30 (1, Spec. Issue). – P. 329–332.
121. Temple, C.; Kussner, C.L.; Montgomery, J.A. Studies on the diazo-β-azometyne-*v*-triazine equilibrium // *J. Org. Chem.* – **1967**. – Vol. 32. – № 7. – P. 2241–2245.
122. Beck, J.R.; Uahner, J.A. Synthesis of 1-benzothieno[3,2-*d*]-*v*-triazine derivatives. A unique diazonium ion cyclization // *J. Org. Chem.* – **1976**. – Vol. 41. – № 10. – P. 1733–1734.
123. Мокрушин В.С., Поспелова Т.А., Шафран Ю.М. Циклизация 5-диазоимидазол-4-карбонитрила // *ХГС*. – **1995**. – № 2. – С. 267–269.
124. Публикуется впервые
125. Усова В.К., Селезнева И.С., Поспелова Т.А., Мокрушин В.С. Синтез и свойства аналогов 5(4)-аминоимидазол-4(5)-карбоксамида и пуринов. 15. Раскрытие цикла производных имидазо[4,5-*d*]-1,2,3-триазина // *ХГС*. – **1989**. – № 9. – С. 1248–1250.
126. Офицеров В.И., Пушкарева З.В., Мокрушин В.С., Аглицкая К.В. Особенности внутримолекулярной циклизации 5-диазоимидазол-4-тиокарбоксамида // *ХГС*. – **1973**. – № 8. – С. 1292.
127. Пушкарева З.В., Офицеров В.И., Мокрушин В.С., Аглицкая К.В. Циклизация 5-диазоимидазол-4-тиоамида. Синтез 2-азапуринов // *ХГС*. – **1975**. – № 8. – С. 1141–1145.
128. Бакулев В.А., Мокрушин В.С., Офицеров В.И., Пушкарева З.В., Гришаков А.Н. Синтез аналогов 5(4)-аминоимидазол-4(5)-карбоксамида и пуринов. 7. 7-(β-*D*-рибофуранозил)-4-метилтиоимидазо[4,5-*d*][1,2,3]триазин // *ХГС*. – **1979**. – № 6. – С. 836–838.
129. Офицеров В.И., Мокрушин В.С., Корбух И.А., Преображенская М.Н., Пушкарева З.В. Синтез 7-(β-*D*-рибофуранозил)-4-метилтиоимидазо[4,5-*d*]-*v*-триазина // *ЖОрХ*. – **1975**. – т. XI. – №. 4. – С. 909–910.
130. Horton, J.K.; Stevens, M.F.G. Triazines and related products. Part 23. New photo-products from 5-diazoimidazole-4-carboxamide (DIAZO-IC) // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. – **1981**. – P. 1433–1436.

131. Leffrer, J.E.; Grunwald, E. Rates and equilibria of organic reactions / J. Wiley & Sons, N.Y., 1963. – 421 p.
132. Baraldi, P.G.; Casolari, A.; Guarneri, M.; Manfredini, S.; Pollini, G.P.; Simoni, D.; Zanirato, V. Synthesis of 3-substituted 7-methyl-5*H*-pyrazole(4,3-*d*)-1,2,3-triazin-4(3*H*)-ones and amide-*N*-substituted 3-methyl-4-diazopyrazole-5-carboxamides // *Synthesis*. – **1988**. – № 1. – P. 78–81.
133. Baraldi, P.G.; Garuti, L.; Roberti, M. Synthesis of 3-substituted-7-alkoxy-5*H*-pyrazolo[4,3-*d*]-1,2,3-triazin-4-(3*H*)-ones // *Synthesis*. – **1994**. – № 12. – P. 1437–1440.
134. Stephens, C.E.; Sowell, J.W. Synthesis of substituted pyrrolo[2,3-*e*][1,3,4]thiadiazine 4,4-dioxides // *J. Heterocycl. Chem.* – **1996**. – Vol. 33. – № 6. – P. 1615–1617.
135. Dattolo, G.; Cirrincione, G.; Almerico, A.M.; Aiello, E. Polycondensed nitrogen heterocycles. Part XIV. Reactivity of 3-diazopyrroles: pyrrolo[3,4-*c*]pyridazine // *Heterocycles*. – **1983**. – Vol. 20. – № 2. – P. 255–262.
136. Dattolo, G.; Cirrincione, G.; Almerico, A.M.; Presti, G.; Aiello, E. Reactivity of 3-diazopyrroles. Part 2 // *Heterocycles*. – **1983**. – Vol. 20. – № 5. – P. 829–837.
137. Passannanti, A.; Diana, P.; Mingoia, F.; Barraja, P.; Lauria, A.; Cirrincione, G. Pyrrolo[3,2-*c*][1,2,5]benzotriazocine: a new ring system // *J. Heterocycl. Chem.* – **1998**. – Vol. 35. – № 6. – P. 1535–1537.
138. Buchanan, J.G.; Stobie, A.; Wightman, R.H. *C*-Nucleoside studies. Part 14. A new synthesis of pyrazofurin // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – **1981**. – P. 2374–2378.
139. Vilarrassa, J.; Melendez, E.; Elguero, J. Equilibre acido-base dans les diazoazoles // *Tetrahedron Lett.* – **1974**. – № 17. – P. 1609–1610.
140. Мокрушин В.С., Селезнева И.С., Поспелова Т.А., Усова В.К. Кислотно-основные свойства производных 5-диазоимидазола // *ХГС*. – **1997**. – № 9. – С. 1245–1250.
141. Brown, T.; Shaw, G.; Durant, G.J. Purines, pyrimidines and imidazoles. Part 53. Synthesis of some 5-halogeno-analogues of metiamide and cimetidine // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. – **1980**. – № 10. – P. 2310–2315.
142. Садчикова Е.В., Мокрушин В.С., Поспелова Т.А., Селезнева И.С. Реакции 5-диазо-4-нитроимидазола с соляной кислотой // *ХГС*. – **1999**. – № 2. – С. 199–202.
143. Garuti, L.; Roberti, M.; Rossi, M. Synthesis and antimicrobial assays of 3-diazoindole-2-carboxamides // *IL Farmaco*. – **1996**. – Vol. 51. – № 11. – P. 757–760.
144. Almerico, A.M.; Cirrincione, G.; Aiello, E.; Dattolo, G. 3-Diazopyrroles: key intermediates in the synthesis of antineoplastic agents // *IL Farmaco*. – **1988**. – Vol. 43. – № 12. – P. 1047–1052.
145. Duthaler, R.O.; Forster, H.G.; Roberts, J.D. ¹⁵N and ¹³C Nuclear magnetic resonance spectra of diazo and diazonium compounds // *J. Am. Chem. Soc.* – **1978**. – Vol. 100. – № 16. – P. 4974–4979.

146. Leban, I.; Stanovnik, B.; Tišler, M. 3-Diazoindazole // *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* – **1978**. – Vol. B34. – № 1. – P. 293–295.
147. Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т. Противоопухолевая активность имидазольных производных: дакарбазин и новый алкилирующий агент имидазен (обзор) // *Хим.-фарм. журн.* – **2010**. – Т. 44. – № 4. – С. 11–18.
148. Shealy, Y.F.; Krauth, C.A. Imidazoles. II. 5(or 4)-(Monosubstituted triazeno)imidazole-4(or 5)-carboxamides // *J. Med. Chem.* – **1966**. – Vol. 9. – № 1. – P. 34–38.
149. Shealy, J.F.; Krauth, C.A.; Holum, L.B.; Fitzgibbon, W.E. Synthesis and properties of antileukemic agent 5(or 4)-[3,3-bis(2-chloroethyl)-1-triazeno]imidazole-4(or 5)-carboxamide // *J. Pharm. Sci.* – **1968**. – Vol. 57. – № 1. – P. 81–86.
150. Shealy, Y.F., Krauth, C.A., Clayton, S.J., Shortnacy, A.T., Laster, W.R. Imidazoles V. 5(or 4)-(3-alkyl-3-methyl-1-triazeno)-imidazole-4(or 5)-carboxamides // *J. Pharm. Sci.* – **1968**. – Vol. 57. – P. 1562–1568.
151. Panzica, R.P.; Townsend, L.B. A new synthesis of 5-amino-1-(β -D-ribofuranosyl)imidazole-4-carboxamide (AICA Riboside) *via* the reduction of 1-(β -D-ribofuranosyl)-5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (DIC Riboside) // *J. Org. Chem.* – **1971**. – Vol. 36. – № 12. – P. 1594–1596.
152. Earl, R.A.; Townsend, L.B. Synthesis and antileukemic activities of furanyl, pyranyl, and ribosyl derivatives of 4-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-5-carboxamide and 3-(3,3-dimethyl-1-triazeno)pyrazole-4-carboxamide // *J. Med. Chem.* – **1979**. – Vol. 22. – № 11. – P. 1422–1425.
153. Shealy, J.F.; O'Dell, C.A. Triazeno-v-triazolo-4-carboxamides. Synthesis and antitumor Evaluation // *J. Med. Chem.* – **1966**. – Vol. 9. – № 5. – P. 733–737.
154. Пат. 3654257 (США). Antimicrobial diazoderivatives of imidazolecarboxylic acid esters / C.A. Krauth, J.F. Shealy, C.A. O'Dell. – Оpubл. в *СА*. – **1976**. – Vol. 84. – № 11. – 59470r.
155. Пат. 2247065 (ФРГ). Substituierte Imidazole, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneipräparate / J. Heyes, N. Ward. – Оpubл. в *СА*. – **1973**. – Vol. 79. – № 1. – 5342d.
156. Пат. 1373346 (Великобр.). Novel biologically active imidazoles / J. Heyes, N. Ward. – Оpubл. в *РЖХ*. – **1975**. – № 20. – 20069П.
157. Пат. 1373347 (Великобр.). Triazenoimidazoles / J. Heyes, N. Ward. – Оpubл. в *РЖХ*. – **1975**. – 21084П.
158. А.С. 841270 (СССР). 5(4)-(3,3-диметил-1-триазено)имидазол-4(5)-N-метилкарбоксамид, обладающий противоопухолевой активностью и способ его получения / В.С. Мокрушин, И.С. Селезнева, З.П. Софьина, А.Б. Сыркин, В.И. Нифонотов, Г.Н. Платонова, Л.Н. Зайцева, Н.А. Лесная, Г.А. Дубских, А.А. Бахарева, В.К. Усова, З.В. Пушкарева.
159. Поспелова Т.А., Шафран Ю.М., Мокрушин В.С., Пушкарева З.В., Аношина Г.М. Новые производные триазеноимидазола // *Хим.-фарм. журн.* – **1982**. – № 5. – С. 543–544.

160. Sadtchikova, E.V.; Mokrushin, V.S. Interaction of diazoimidazoles and their diazonium salts with primary and secondary amines // *Mendeleev Commun.* – **2002**. – № 2. – P. 70–72.
161. Shealy, Y.F.; O'Dell, C.A. Synthesis of 5-(3,3-disubstituted-1-triazenyl)-imidazo-4-carbonitrile // *J. Pharm. Sci.* – **1975**. – Vol. 64. – № 6. – P 954–956.
162. Садчикова Е.В., Куренева Е.А., Штокарева Е.А., Селезнева И.С. Реакции 5-дiazоимидазолов с гидразонами стероидного ряда // *ХТС*. – **2004**. – № 11. – С. 1701–1708.
163. Spassova, M.; Golovinski, E. Synthesis and antibacterial activity of some alkyltriazenopyrazoles // *Arzneim. Forsch.* – **1977**. – Bd. 27. – № 4. – S. 758–760.
164. Larsen, J.S.; Zahran, M.A.; Pedersen, E.B.; Nielsen C. Synthesis of Triazenopyrazole Derivatives as Potential Inhibitors of HIV-1 // *Monatshefte fuer Chemie*. – **1999**. – Vol. 130. – P. 1167–1173.
165. Thurber, T.C.; Townsend, L.B. A reinvestigation of the structures for 5-diazouracil, 5-diazouridine, 5-diazo-2'-deoxyuridine and certain related derivatives by proton magnetic resonance spectroscopy // *J. Heterocycl. Chem.* – **1972**. – Vol. 9. – № 3. – P. 629–636.
166. Stevens, M.F.G.; Ames, J. Pharmacokinetics of 3-methyl-(triazen-1-yl)imidazole-4-carboximide following the administration of temozolomide to patients with advanced cancer // *Clin. Cancer Res.* – **1997**. – Vol. 3. – P. 2393.
167. Marchesi, F.; Turriziani, M.; Tortorelli, G.; Avvisati, G.; Torino, F.; De Vecchis, L. Triazene compounds: Mechanism of action and related DNA repair systems // *Pharmacological Research*. – **2007**. – Vol. 56. – P. 275–287.
168. Jones, J.W.; Robins, R.K. Potential purine antagonists. XXIV. The preparation and reactions of some 8-diazopurines // *J. Am. Chem. Soc.* – **1960**. – Vol. 82. – № 14. – P. 3773–3779.
169. А.С. 1387377 (СССР). 1,3-диметил-2,8-диоксо-(3,3диметил-1-триазено)-пурин, обладающий противоопухолевой активностью и способ его получения / Штокарева Е.А., Нифонтов В.И., Чернов В.А., Ершова Ю.А., Овчарова И.М., Николаева Л.А., Голушко А.Н., Гришаков А.Н., Глушков Р.Г.
170. Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т. Синтез и противоопухолевая активность 4(5)-[4-(3,3-диметилтриазено-1)-3-нитрофенил]-имидазола и родственных веществ // *Хим.-фарм. журн.* – **2001**. – Т. 35. – № 4. – С. 7–9.
171. Патент РФ 1074091 (1993) 4(5)-[3-нитро-4-(3,3-диметилтриазено-1)фенил] имидазол, обладающий противоопухолевой активностью / М.А. Ирадян, Н.С. Ирадян, Г.М. Степанян, Ф.Г. Арсенян, Б.Т. Гарибджанян.
172. Neidlein, R.; Johmann A.A. Kupplungsreaktionen von Diazoniumbetainen mit 1,6-Methano[10]-annulenderivaten und ihre Cyclisierungsreaktionen zu

- Heterocyclen // *Monatshefte fuer Chemie.* – **1991.** – Vol. 122. – № 3. – P. 215–227.
173. Shealy Y.F. O'Dell C.A. Reactions of diazo derivatives of 5-membered heterocycles with hydrazines // *J. Heterocycl. Chem.* – **1973.** – Vol. 10. – № 5. – P. 839–842.
 174. Ashour, F.A.; Rida, S.M.; El-Hawash, S.A.M.; ElSemary, M.M.; Badr, M.H. Synthesis, anticancer, anti-HIV-1, and antimicrobial activity of some tricyclic triazino and triazolo[4,3-*e*]purine derivatives // *Med. Ch. Res.* – **2012.** – Vol. 21. – № 7. – P. 1107–1119.
 175. Baird, G.M., Willoughby, M.L. Photodegradation of dacarbazine // *Lancet.* – **1978.** – № 2. – P. 681.
 176. Horton, J.K.; Stevens, M.F. A new light on the photodecomposition of the antitumour drug DTIC // *J. Pharm. Pharmacol.* – **1981.** – Vol. 33. – P. 808–811.
 177. Kirk, B. The evaluation of a light-protective giving set // *Int. Ther. Clin. Monit.* – **1987.** – Vol. 5/6. – P. 78–86.
 178. Shetty, B.V., Schowen, R.L., Slavik, M., Riley, C.M. Degradation of dacarbazine in aqueous solution // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – **1992.** – Vol. 10. – P. 675–683.
 179. Islam, M.S.; Asker, A.F. Photostabilization of dacarbazine with reduced glutathione // *J. Pharm. Sci. Technol.* – **1994.** – Vol. 48. – P. 38–39.
 180. Asahi, M.; Matsushita, R.; Kawahara, M.; Ishida, T.; Emoto, Ch.; Suzuki, N.; Kataoka, O.; Mukai, Ch.; Hanaoka, M.; Ishizaki, J.; Yokogawam, K.; Miyamoto, K. Causative agent of vascular pain among photodegradation products of dacarbazine // *J. Pharmacy and Pharmacology.* – **2002.** – Vol. 54. – № 8. – P. 1117–1122.
 181. Buscemi, S.; Pace, A.; Cirrincione, G.; Diana, P. The photochemistry of 2-diazo- and 3-diazopyrroles // *Heterocycles.* – **1999.** – Vol. 51. – № 7. – P. 1631–1638.
 182. Comis, R.L. DTIC (NSC-45388) in malignant melanoma: a perspective // *Cancer Treatm. Rep.* – **1976.** – Vol. 60. – № 1. – P. 165–170.
 183. Zambito, A.J.; Hendersak, E.; Babson, R.D. 4(or 5)-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-5(or 4)-carboxamide. An improved procedure adaptable to large-scale production // *Nucl. Acid Chem.* – **1978.** – Vol. 1. – № 1. – P. 3–12.
 184. Olivero, V.T. Derivatives of triazenes and hydrazines // In: *Cancer Medicine.* – Philadelphia.: Lea and Febiger. – **1982.** – P. 850–860.
 185. Нейн Ю.И., Поспелова Т.А., Бакулев В.А., Моржерин Ю.Ю. Синтез 2,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазоло-5-олатов // *ХГС.* – **2005.** – № 7. – С. 1107–1109.
 186. Нейн Ю.И., Гладкова С.В., Поспелова Т.А., Моржерин Ю.Ю. 1-Гетарилтриазены в синтезе конденсированных мезоионных 1,2,3-триазолий-5-олатов // *ХГС.* – **2006.** – № 11. – С. 1714–1720.
 187. Ege, G.; Gilbert, K.; Heck, R. A ring bilding-up synthesis of *N*-glycosyltriazeno-1*H*-pyrazoles // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – **1982.** – Bd. 21. – № 9. – S. 698.

188. Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Худина О.Г., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. 2-(Гет)арилгидразоно-1,3-соединения в органическом синтезе // *Успехи химии*. – **2010**. – Т. 79. – № 1. – С. 33–64.
189. Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. Азоло[5,1-с]-1,2,4-триазины как новый класс противовирусных соединений // *Известия АН. Сер. хим.* – **2008**. – № 5. – С. 967–994.
190. Diana, P.; Barraja, P.; Lauria, A.; Montalbano, A.; Almerico, A.M.; Dattolo, G.; Cirrincione, G. Pyrrolo[2,1-с][1,2,4]triazines from 2-diazopyrroles: synthesis and antiproliferative activity // *Eur. J. Med. Chem.* – **2002**. – Vol. 37. – № 3. – P. 267–272.
191. Partridge, M.W.; Stevens, M.F.G. Pyrazolo-as-triazines. Part I // *J. Chem. Soc.* – **1966**. – P. 1127–1131.
192. Abdelhamid, A.O.; Hassaneen, H.M.; Shawali, A.S. Synthesis of pyrazolo[3,2-с][1,2,4]triazines from *N*-(5-pyrazolyl)- α -ketohydrazidoyl halides // *J. Heterocycl. Chem.* – **1985**. – Vol. 22. – № 2. – P. 453–455.
193. Kheder, N.A.; Mabkhot, Y.N.; Farag A.M. Facile and convenient synthesis of pyrazole, pyridine, pyridazine, pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, and pyrazolo[5,1-с][1,2,4]triazine derivatives // *Synth. Commun.* – **2008**. – Vol. 38. – № 18. – P. 3170–3182.
194. Novinson, T.; Okabe, T.; Robins, R.K.; Matthews, T.R. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Heterocycles. Azolo-as-triazines // *J. Med. Chem.* – **1976**. – Vol. 19. – № 4. – P. 517–520.
195. Далингер И.Л., Вацадзе И.А., Шкинева Т.К., Попова Ж.П., Уграк Б.И., Шевелев С.А. Синтез и превращения 5-амино-3,4-динитропиразолов // *Известия АН. Сер. хим.* – **2010**. – № 8. – С. 1631–1638.
196. Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Худина О.Г., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. Синтез фторалкилсодержащих 2-гетарилгидразонов 1,2,3-трикетонов и их реакции с гидразинами // *Известия АН. Сер. хим.* – **2004**. – № 11. – С. 2478–2483.
197. Щегольков Е.В., Садчикова Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Алкиловые эфиры 3-оксо-3-фторалкилпропионовых кислот в реакциях с солями азолиддiazония // *Известия АН. Сер. хим.* – **2008**. – № 3. – С. 599–603.
198. Худина О.Г., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Кажева О.Н., Чехлов А.Н., Дьяченко О.А., Салоутин В.И. Пространственное строение 2-(гет)арилгидразоно-3-оксо-3-фторалкилпропионатов // *ЖОрХ*. – **2009**. – Т. 45. – № 6. – С. 819–827.
199. Kočevár, M.; Kolman, D.; Krajnc, H.; Polanc, S.; Porovne, B.; Stanovnik, B.; Tišler, M. Heterocycles. 135. Reactions of some diazoazoles with reactive methylene and other groups // *Tetrahedron*. – **1976**. – Vol. 32. – № 6. – P. 725–729.
200. Kočevár, M.; Tišler M.; Stanovnik, B. New synthetic approach for pyrazolo[3,4-*b*]pyrazines and isoxazolo[4,5-*b*]pyrazines // *Heterocycles*. – **1982**. – Vol. 19. – № 2. – P. 339–342.
201. Deeb, A.; El-Mariah F.; Hosny M. Pyridazine derivatives and related compounds. Part 13: Synthesis and antimicrobial activity of some

- pyridazino[3',4':3,4]pyrazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazines // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2004**. – Vol. 14. – № 19. – P. 5013–5017.
202. Deeb, A.; Bayoumy, B.; Hataba, A.; Fikry, R. Pyridazine derivatives and related compounds. Part 6. Synthesis of triazolo[3',4':5,1]pyrazolo[3,4-*c*]pyridazine, pyrido[2',1':3,2][1,2,4]triazolo[5',1':5,1]pyrazolo[3,4-*c*]pyridazine and naphtho[2,1-*e*]pyridazino[3',4':3,4]pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine derivatives // *Heterocycles*. – **1991**. – Vol. 32. – № 5. – P. 901–905.
203. Baig, G.U.; Stevens, M.F.G. Triazines and related products. Part 22. Synthesis and reaction of imidazo[1,5-*d*][1,2,4]triazines // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – **1981**. – № 5 – P. 1424–1432.
204. Слепухина И.Н., Садчикова Е.В., Безматерных М.А., Мокрушин В.С. Использование новых 3-*R*-8-*R'*-4-аминоазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов в качестве синтонов в гетероциклическом синтезе // *В сборнике УрО РАН «Достижения в органическом синтезе»*. – **2003**. – С. 262–269.
205. Садчикова Е.В., Мокрушин В.С. Синтез новых имидазолилгидразонов и конденсированных гетероциклических систем на их основе // *Вестник УГТУ-УПИ, серия химическая*. – **2003**. – С. 85–92.
206. Садчикова Е.В., Поспелова Т.А., Мокрушин В.С. Исследование взаимодействия этиловых эфиров 8-*R*-4-аминоимидазо-[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3-карбоновых кислот с нуклеофилами // *Вестник УГТУ-УПИ, серия химическая*. – **2004**. – С. 134–138.
207. Khudina, O.G.; Shchegol'kov, E.V.; Burgart, Ya.V.; Kodess, M.I.; Kazheva, O.N.; Chekhlov, A.N.; Shilov, G.V.; Dyachenko, O.A.; Saloutin, V.I.; Chupakhin O.N. Synthesis and the reactions of trifluoromethylated 1,2,3-triketones 2-(het)arylhydrazones and 4,7-dihydroazolo[5,1-*c*]triazines // *J. Fluorine Chem.* – **2005**. – Vol. 126. – № 8. – P. 1230–1238.
208. Щегольков Е.В., Садчикова Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. Синтез и строение 4-гидрокси-4-фторалкил-1,4-дигидроимидазо[5,1-*c*]триазинов // *ЖОрХ*. – **2009**. – Т. 45. – № 4. – С. 586–594.
209. Mackie, H.; Tennant, G. *ν*-Triazolo[5,1-*c*]-*as*-triazine ring system and a synthetic route to *as*-triazine derivatives // *Tetrahedron Lett.* – **1972**. – Vol. 13. – № 46. – P. 4719–4720.
210. Tennant, G.; Vevers, R.J.S. The chemistry of polyazaheterocyclic compounds. Part VIII. Coupling reactions of 1,2,4-triazole-5-diazonium nitrate with active methylene compounds. A new general route to [1,2,4]triazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine derivatives // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – **1976**. – № 4. – P. 421–428.
211. Gray, E.J.; Stevens, M.F.G.; Tennant, G.; Vevers, R.J.S. Cyclization reaction of azolyldhydrazones derived from ethyl cyanoacetate and malononitrile. Formation of azolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – **1976**. – № 14. – P. 1496–1504.
212. Deeb, A.; Kotb, M. Pyridazine derivatives and related compounds. Part 10. Reactions of 3-diazopyrazolo[3,4-*c*]pyridazine with reactive methylene com-

- pounds and other groups // *Heterocycles*. – **2004**. – Vol. 63. – № 5. – P. 1143–1151.
213. Farras, J.; Fos, E.; Ramos, R.; Vilarrasa, J. Characterization of new mesomeric betaines arising from methylation of imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazin-4(1*H*)-one, pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4(1*H*)-one, and 1,2,4-triazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4(1*H*)-one // *J. Org. Chem.* – **1988**. – Vol. 53. – № 4. – P. 887–891.
 214. Kurasawa, Y.; Okamoto, Y.; Takada, A. A new method for the synthesis of novel 3-substituted 4-amino-8-ethoxycarbonylpyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines and pyrazolo[1',5':3,4][1,2,4]triazino[5,6-*b*][1,5]benzodiazepines // *J. Heterocycl. Chem.* – **1987**. – Vol. 24. – № 6. – P. 1799–1801.
 215. Kurasawa, Y.; Kanoh, M.; Kamigaki, Y.; Okiyama, M.; Takada, A.; Okamoto, Y. Facile synthesis and antifungal activity of 3-substituted 4-amino-8-ethoxycarbonylpyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines and pyrazolo[1',5':3,4][1,2,4]triazino[5,6-*b*][1,5]benzodiazepines // *J. Heterocycl. Chem.* – **1988**. – Vol. 25. – № 3. – P. 1015–1018.
 216. Deeb, A.; El-Mobayed, M.; Essawy, Abd El Naby; Abd El Hamid. A.; Abd El Hamid. A. Preparation of naphtho[2,1-*e*]pyrazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazine, dipyrazolo[1,5-*c*:3',4'-*e*][1,2,4]triazines and pyrazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazines derivatives // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – **1990**. – Vol. 55. – № 11. – P. 2790–2794.
 217. Ghani, A.; Elagami, A.; Fathy, I.; El-Taweel, F.M.A.; Amer, F.A. Synthesis of some New Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine and pyrazolo[1,5-*c*]-*as*-triazine derivatives // *Coll. Czech. Chem. Commun.* – **1986**. – Vol. 51. – P. 2193–2197.
 218. Elnagdi, M.H.; Sadek, K.U.; Galil, F.M.A.; Hassan, S.M.E. Studies on heterocyclic amidines: synthesis of new azaindene derivatives // *Arch. Pharm. (Weinheim)* – **1988**. – Vol. 321. – P. 851–854.
 219. El-Mariah, F.; Hosny, M.; Deeb, A. Pyridazine derivatives and related compounds. Part 17. The synthesis of some 3-substituted pyridazino[3',4':3,4]pyrazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazines and their antimicrobial activity // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. – **2006**. – Vol. 181. – P. 809–818.
 220. Kurasawa, Y.; Satoh, A.; Ninomiya, S.; Arai, H.; Arai, K.; Okamoto, Y.; Takada, A. A new method for the synthesis of novel 6-quinoxalinylnpyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines // *J. Heterocycl. Chem.* – **1987**. – Vol. 24. – № 4. – P. 1229–1231.
 221. Русинов В.Л., Петров А.Ю., Чупахин О.Н. Нитроазины. Методы синтеза // *ХГС*. – **1985**. – № 2. – С. 147–165.
 222. Русинов В.Л., Чупахин О.Н. Нитроазины. / Новосибирск: Наука, Сиб. отделение. – 1991. – 350 с.
 223. Русинов В.Л., Петров А.Ю., Постовский И.Я. Синтез нитропроизводных азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины // *ХГС*. – **1980**. – № 9. – С. 1283–1285.
 224. Русинов В.Л., Петров А.Ю., Чупахин О.Н., Ключев Н.А., Александров Г.Г. Нитроазины. 3. Нитроацетонитрил в синтезе нитроазинов // *ХГС*. – **1985**. – № 5. – С. 682–688.

225. Chupakhin, O.N.; Ulomsky, E.N.; Deev, S.L.; Rusinov, V.L. // *Synth. Commun.* – **2001**. – Vol. 31. – P. 2351.
226. Raslan, M.A.; Abd El-Aal, R.M.; Hassan, M.E.; Ahamed, N.A.; Sadek K.U. Studies on fused azoles: synthesis of several polyfunctionally substituted fused azoles // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – **2001**. – Vol. 48. – № 1. – P. 91–99.
227. Русинов В.Л., Драгунова Т.В., Зырянов В.А., Александров Г.Г., Ключев Н.А., Чупахин О.Н. Синтез и превращения 3-азидо-5-амино 1,2,4-триазинов // *ХГС*. – **1984**. – № 4. – С. 557–561.
228. Мигачев Г.И., Даниленко В.А. Синтез гетероциклических систем на основе реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения нитрогруппы (обзор). // *ХГС*. – **1982**. – № 7. – С. 867–886.
229. Elnagdi M.H., Elmoghayer R.H., Elfaham H.A., Sallam M.M. Reactions with heterocyclic amidines. VI. Synthesis and chemistry of pyrazol-5-yl and 1,2,4-triazol-5-ylhydrazonyl chlorides. // *J. Heterocycl. Chem.* – **1980**. – Vol. 17. – № 2. – P. 209–212.
230. Sayed S.M. Heterocyclic fused rings with bridge head nitrogen atoms: synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5:4,3][1,4]-oxazepino[5,6-*b*]pyrazole derivatives // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – **2000**. – Vol. 47. – № 4B. – P. 933–936.
231. Barsy, M.A.; Elrady, E.A.; Hassan, M.E.; El Latif, F.M. A facile synthesis of new pyrazolo- and triazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazepine derivatives *via* intermolecular Wittig ring-closure reaction // *Heterocycl. Commun.* – **2000**. – № 6. – P. 545–551.
232. El-Kasher, H.S.; Sadek, K.U.; Elnagdi, M.H. Reactions with heterocyclic diazonium salts. Synthesis of several new fused azolotriazine derivatives // *J. Chem. Eng. Data*. – **1982**. – Vol. 27. – № 1. – P. 103–104.
233. Fiscus, D.M. The chemistry of 3-diazo-3*H*-1,2,4-triazole and 3*H*-1,2,4-triazol-3-ylidene // *Diss. Abstr. Int. B*. – **1986**. – Vol. 46. – № 9. – P. 3052. [CA **1987**, Vol. 106, 50116v]
234. Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чупахин О.Н., Петров А.Ю., Шаронов Е.А. Характеристичные особенности нуклеофильного замещения нитрогруппы в дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазилах // *ХГС*. – **1989**. – № 2. – С. 253–257.
235. Русинов В.Л., Пиличева Т.Л., Чупахин О.Н., Ключев Н.А., Аллахвердиева Д.Т. Использование реакции Яппа-Клингемана для синтеза нитроазинов // *ХГС*. – **1986**. – № 5. – С. 662–665.
236. Русинов В.Л., Мясников А.В., Пиличева Т.Л., Чупахин О.Н., Киприанова Е.А., Гарагуля А.Д. Противомикробная активность нитропроизводных азоло[1,5-*a*]пиримидина и азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина // *Хим.-фарм. журн.* – **1990**. – Т. 24. – № 4. – С. 39–40.
237. Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чупахин О.Н., Зубмаиров М.М., Капустин А.Е., Митин Н.И., Жиравецкий М.И., Виноград И.А. Синтез и противовирусная активность 6-нитро-7-оксо-4,7-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина // *Хим.-фарм. журн.* – **1990**. – Т. 24. – № 5. – С. 41–44.

238. Уломский Е.Н., Деев С.Л., Шестакова Т.С., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. Синтез и гидроксидеаминирование в серии 6-арил- и 6-бензоимидазолил-7-аминоазоло[5,1-с]-1,2,4-триазинов // *Известия АН. Сер. хим.* – **2002**. – № 9. – С. 1737–1743.
239. Уломский Е.Н., Шестакова Т.С., Деев С.Л., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. Новый подход к синтезу «ламотриджина» и других производных 3,5-диамино-1,2,4-триазина // *Известия АН. Сер. хим.* – **2005**. – № 3. – С. 713–719.
240. Шестакова Т.С., Деев С.Л., Уломский Е.Н., Русинов В.Л., Чупахин О.Н., Дьяченко О.А., Кажева А.Т., Чехлов П.А., Слепухин П.А., Кодесс М.И. Новый подход к синтезу азаурацилов и изоазацитозинон // *Известия АН. Сер. хим.* – **2006**. – № 11. – С. 1993–2001.
241. Charushin, V.N.; Rusinov, V.L.; Chupakhin, O.N. 1,2,4-Triazines and their Benzo Derivatives // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. – **2008**. – Vol. 9. – P. 95–196.
242. Shestakova, T.S.; Deev, S.L.; Ulomskii, E.N.; Rusinov, V.L.; Kodess, M.I.; Chupakhin, O.N. The synthesis of labeling azolo-1,2,4-triazines with ¹⁵N isotope in azole and azine rings // *ARKIVOC* – **2009**. – № 4. – P. 69–78.
243. Шмелев Л.В., Анпенова Е.П., Авраменко Г.В., Безуглова З.В., Толкачева Д.В., Гуревич П.И. Синтез и ЯМР исследования 1,3-диарил-5-пиразолилформазанов // *ЖОрХ*. – **1993**. – Т. 29. – № 3 – С. 601–606.
244. Бузыкин Б.И. Химия формазанов / Б.И. Бузыкин, Г.Н. Липунова, Л.П. Сысоева, Л.И. Русинова. – М: Наука, 1992. – 351 с.
245. Прогресс в химии формазанов: синтез – свойства – применение / Бузыкин Б.И., Липунова Г.Н., Первова И.Г. и др. / Под ред. Липунова И.Н., Сигейкина Г.И. – М: Научный мир. – **2009**. – 296 с.
246. Carlson, B.A.; Sheppard, W.A.; Webster, O.W. The reaction of diazonium salts with dienes. A route to pyridazines and pyridazinium salts // *J. Am. Chem. Soc.* – **1975**. – Vol. 97. – № 18. – P. 5291–5293.
247. Padwa, A.; Tohidi, M. Studies dealing with the dipolar cycloaddition reactions of 2-diazo-4,5-dicyanoimidazole // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – **1984**. – № 5. – P. 295–296.
248. Nagarajan, M.; Shechte, H. Unusual substituent and multiplicity effects in carbenic ring expansion and substitution reactions of benzenes with 3-diazo-2,5-diphenylpyrrole // *J. Am. Chem. Soc.* – **1979**. – Vol. 101 – № 8 – P. 2198–2130.
249. Nagarajan, M.; Shechte, H. The diverse carbenic and cationic chemistry of 3-diazo-2,5-diphenylpyrrole // *J. Org. Chem.* – **1984** – Vol. 49. – № 1. – P. 62–74.
250. Kettle J.G., Faull A.W., Fillery S.M., Flynn A.P., Hoyle M.A., Hudson J.A. Facile synthesis of 3-alkoxyindoles via rhodium(II)-catalysed diazoindole O–H insertion reaction // *Tetrahedron Lett.* – **2000**. – Vol. 41. – № 32 – P. 6905–6908.

251. Muthusamy, S.; Gunanathan, C. Reactions of cyclic diazoamides: convenient synthesis of dispirocyclic cyclopropane systems // *Synlett.* – **2003.** – № 11. – P. 1599–1602.
252. Galvez, C.; Gonzales, A.; Serra, A. The thermal reactivity of 3-diazo-3H-indoles with alkenes // *J. Chem. Res. (S).* – **1985.** – P. 402–403.
253. Magee, W.L.; Shechter, H. 3-Diazopyrazoles: sources of unusual carbenes and dipolar reagents // *J. Am. Chem. Soc.* – **1977.** – Vol. 99. – № 2. – P. 633–634.
254. Pasto, D.J.; Freeman, J.P. Electronic and structural requirements for ring opening of azacyclopentadiene carbenes // *J. Am. Chem. Soc.* – **1985.** – Vol. 107. – № 12. – P. 4091–4093.
255. Maier, G.; Endres, J. Photochemistry of matrix-isolated 4-diazo-4H-imidazole: IR-spectroscopic identification of 4H-imidazol-4-ylidene // *Eur. J. Org. Chem.* – **2000.** – № 14 – P. 2535–22539.
256. Kirk, K.L.; Cohen, L.C. Photochemical Decomposition of Diazonium Fluoroborates. Application to the Synthesis of Ring-Fluorinated Imidazoles // *J. Am. Chem. Soc.* – **1971.** – Vol. 93. – № 12. – P. 3060–3061.
257. Kirk, K.L.; Cohen, L.A. A new and facile synthesis of 4-fluoroimidazoles // *J. Org. Chem.* – **1973.** – Vol. 38. – № 20. – P. 3647–3648.
258. Takahashi, K.; Kirk, K.L.; Cohen, L.A. Syntheses of 2,4-difluoroimidazole-5-carboxylic acid and related compounds // *J. Org. Chem.* – **1984.** – Vol. 49. – № 11. – P. 1951–1954.
259. Heredia-Moya, J.; Kirk, K.L. Photochemical Schiemann reaction in ionic liquids // *J. Fluorine Chem.* – **2007.** – Vol. 128. – P. 674–678.
260. Rasmussen, P.G.; Fabre, T.S.; Beck, P.A.; Eissa, M.J.; Escobedo, J.; Strongin, R.M. The reaction of [60]fullerene with 2-diazo-4,5-dicyanoimidazole // *Tetrahedron Lett.* – **2001.** – Vol. 42. – P. 6823–6825.
261. Lu, Y.; Just, G. Study on the diastereoselective synthesis of dithymidine phosphorothioates through a D-xylose derived chiral auxiliary and development of a novel catalyst // *Tetrahedron Lett.* – **2000.** – Vol. 41. – № 48 – P. 9223–9227.
262. Sheppard, W.A.; Gokel, G.W.; Webster, O.W. Thermolysis of diazodicyanoimidazole: products and rates, the effect of 18-crown-6 // *J. Org. Chem.* – **1979.** – Vol. 44. – № 10. – P. 1717–1719.
263. Amick, T.J.; Shechter, H. Carbenic reactions of 4-diazoimidazole with benzene derivatives // *Tetrahedron Lett.* – **1986.** – Vol. 27. – № 8. – P. 901–904.
264. Kang, U.G.; Shechter, H. Insertion reactions of 4-imidazolylidenes into C-H bonds of alcohols // *J. Am. Chem. Soc.* – **1978.** – Vol. 100. – № 2. – P. 651–652.
265. Садчикова Е.В. Диазоимидазолы и их соли диазония: получение, свойства и использование в синтезе гетероциклов // *Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. хим. наук.* – **2002.** – Екатеринбург. – УГТУ-УПИ. – 25 с.
266. Hannah, D.R.; Stevens, M.F.G. Structural studies on bioactive compounds. Part 38. Reactions of 5-aminoimidazole-4-carboxamide: synthesis of

- imidazo[1,5-*a*]quinazoline-3-carboxamides // *J. Chem. Res. Synop.* – **2003**. – P 98–401.
267. Ambroz, H.B.; Golding, B.T.; Kemp, T.J.; Shukla, V.S. Triplet state intermediate in the low temperature photolysis of 5-diazoimidazole-4-carboxamide // *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* – **1982**. – № 7 – P. 414–415.
268. Glinka, J. The chemistry of 3-diazo-5-phenyl-1,2,4-triazole and 5-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylidene // *Diss. Abstr. Int. B.* – **1981**. – Vol. 42. – № 5. – P. 1892. [CA **1982**, Vol. 96, 68946a]
269. Thiele, F.K.J.; Manchot, W. Über Derivate des Triazols // *Ann.* – **1898**. – Bd. 303. – S. 33–57.
270. Glinka, J.; Fiscus, D.; Rao, C.B.; Shechter, H. Substituent and coordination effects in singlet reactions of 3-diazo-3*H*-1,2,4-triazoles with substituted benzenes and nitro compounds // *Tetrahedron Letters*. – **1987**. – Vol. 28. – № 28. – P. 3221–3224.
271. Hui, H.K.W. Synthesis and chemistry of 4-substituted-5-diazo-1,2,3-triazoles and their corresponding 1,2,3-triazol-4-ylidenes // *Diss. Abstr. Int. B.* **1983**. – Vol. 43. – № 8. – P. 2557. [CA **1983**, Vol. 99, 53670u]
272. Yamazaki, T.; Shechter, H. Thermolysis and photolysis of 4-diazo-1,2,3-triazoles in benzenoid solvents, systems which reveal decomposition of diazocompounds to carbenes // *Tetrahedron Letters*. – **1973**. – Vol. 14. – № 12. – P. 1417–1420.
273. Hui, H.K.W., Shechter, H. Thermolysis and photolysis of 4-diazo-1,2,3-triazoles in benzenoid solvents, systems which reveal decomposition of diazo compounds to carbenes // *Tetrahedron Letters*. – **1982**. – Vol. 23. – № 49. – P. 5115–5118.
274. Reimlinger, H.; King, G.S.D., Peizen, M.A. Über Reaction des 3(5)-Diazo-pyrazol. III. // *Chem. Ber.* – **1970**. – Bd. 103. – № 9. – S. 2821–2827.
275. Reimlinger, H.; Merengi, R. Über Reaction des 3(5)-Diazo-pyrazol. IV. // *Chem. Ber.* – **1970**. – Bd. 103. – № 11. – S. 3284–3288.
276. Ege, G.; Gilbert, K. [7+1]- and [11+1]-cycloreactions of diazoazoles with 1-nucleophile-1-electrophiles (ylides) to 3*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazoles and 3*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]indazoles. // *Tetrahedron Lett.* – **1979**. – Vol. 11. – № 18. – P. 1567–1570.
277. Ege, G.; Gilbert, K.; Heck, R. Reaktionen mit Diazoazolen, VII. 3*H*-Azolo-1,2,4-triazole durch 1,8-bzw. 1,12-Elektrocyclisierungen von 3*H*-Pyrazol-3-on-bzw. 3*H*-Indazol-3-on-(diorganylmethyl)-hydrazonen // *Chem. Ber.* – **1984**. – Bd. 117 – № 5. – S. 1726–1747.
278. Dürr H., Ranade A.C., Halberstadt I. A facile synthesis of alkyl substituted diaza[2,2]spirenes and diazaindolizines // *Synthesis*. – **1974**. – № 12. – P. 878–880.
279. Ege, G.; Gilbert, K. Reactions with diazoazoles. Part IV. [7+2]- and [11+2]-Cyclocondensation reactions of diazoazoles with acyltriphenylphosphonium methylides to azolo[5,1-*c*][1,2,4]triazines // *J. Heterocycl. Chem.* – **1981**. – Vol. 18. – № 6. – P. 675–677.

280. Ege, G.; Gilbert, K.; Franz, H. Cycloaddition von ynaminen an diazoazole. Ein neuer Zugang zu Azolo[5,1-c][1,2,4]triazinen // *Synthesis*. – **1977**. – № 8. – P. 556–559.
281. Padwa, A.; Kumagai, T. Extended dipolar cycloaddition reactions of 3-diazopyrazoles with electron rich olefins // *Tetrahedron Lett.* – **1981**. – Vol. 22. – № 13. – P. 1199–1202.
282. Padwa, A., Kumagai, T., Woolhouse, A.D. Higher order dipolar cycloaddition reaction of diazoazoles with electron-rich dipolarophiles // *J. Org. Chem.* – **1983**. – Vol. 48. – № 14. – P. 2330–2336.
283. Dürr, H.; Schmitz, H. 3-Diazoindazole: photochemie, thermochemie, cycloadditionen // *Chem. Ber.* – **1978**. – Bd. 111. – S. 2258–2266.
284. Farràs, J.; Vilarrasa, J. Nitrene-like Behaviour of Diazoazoles? // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – **1986**. – Vol. 14. – P. 1127–1129.
285. Magee, W.L.; Rao, C.B.; Glinka, J.; Hui, H.; Amick, T.J.; Fiscus, D.; Kakodkar, S.; Nair, M.; Shechter, H. Dipolar cycloaddition reactions of diazoazoles with electron-rich and strained unsaturated compounds // *J. Org. Chem.* – **1987**. – Vol. 52. – № 25. – P. 5538–5548.
286. Abdel-Aziz, H.A.; Hamdy, N.A.; Farag, A.M.; Fakhr, I.M.I. Synthesis of some novel pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, pyrazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazine and 1,2,4-triazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazine derivatives incorporating a thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole moiety // *J. Heterocycl. Chem.* – **2008**. – Vol. 45. – № 4. – p. 1033–1037.
287. Shaaban, M.R.; Saleh, T.S.; Farag, A.M. An efficient single step synthesis of pyridazine, pyrazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazine, 1,2,4-triazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazine and 1,2,4-triazino[4,3-*a*]benzimidazole derivatives // *Heterocycles*. – **2009**. – Vol. 78. – № 3. – p. 699–706.
288. Diana, P.; Barraja, P.; Lauria, A.; Almerico, A.M.; Cirrincione, G. Pyrrolo[2,1-*d*][1,2,3,5]tetrazines, a new class of azolotetrazines related to the antitumor drug temozolomide // *Synthesis*. – **1999**. – № 12. – P. 2082–2086.
289. Diana, P.; Barraja, P.; Lauria, A.; Almerico, A.M.; Dattolo, G.; Cirrincione, G. Pyrrolo[2,1-*d*][1,2,3,5]tetrazinones deaza analogues of temozolomide with potent antitumor activity // *IL Farmaco*. – **2000**. – Vol. 55. – № 3. – P. 200–201.
290. Ege, G.; Gilbert, K. [7+2] and [11+2]-cycloaddition reactions of diazo-azoles with izocyanates to azolo[5,1-*d*][1,2,3,5]tetrazin-4-ones // *Tetrahedron Lett.* – **1979**. – Vol. 11. – № 44. – P. 4253–4256.
291. Cheng, C.C.; Elslager, E.F.; Werbel, L.M.; Leopold, W.R., III. Pyrazole derivatives. 5. Synthesis and antineoplastic activity of 3-(2-chloroethyl)-3,4-dihydro-4-oxopyrazolo[5,1-*d*]-1,2,3,5-tetrazine-8-carboxamide and related compounds. // *J. Med. Chem.* – **1986**. – Vol. 29. – № 8. – P. 1544–1547.
292. Wo Yan-Chao, Zou Xiao-Mao, Hu Fang-Zhong, Yang Hua-Zheng. Design and Synthesis of Novel Sulfone-containing pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and pyrazolo[5,1-*d*][1,2,3,5]tetrazine-4(3*H*)-ones // *J. Heterocycl. Chem.* – **2005**. – № 3. – Vol. 42. – P. 609–613.

293. Wo Yan-Chao, Chen Yong-Jun, Li Hui-Jing, Zou Xiao-Mao, Hu Fang-Zhong, Yang Hua-Zheng. Synthesis of triflormethyl-promoted functional pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and pyrazolo[5,1-*d*][1,2,3,5]tetrazine-4(3*H*)-ones // *J. Fluorine Chem.* – **2006**. – Vol. 127. – № 3. – P. 409–416.
294. Stevens, M.F.G.; Hickman, J.A.; Stone, R.; Gibson, N.W.; Baig G.U.; Lunt, E.; Newton, C.G. Antitumor Imidazotetrazines. 1. Synthesis and chemistry of 8-carbamoyl-3-(2-chloroethyl)imidazo[5,1-*d*]-1,2,3,5-tetrazin-4(3*H*)-one, a novel broad-spectrum antitumor agent // *J. Med. Chem.* – **1984**. – Vol. 27. – №. 2. – P. 196–201.
295. Gibson, N.W.; Hickman, J.A., Erickson; L.D. Effects of the antitumour agent 8-carbamoyl-3-(2-chloroethyl)imidazo[5,1-*d*]-1,2,3,5-tetrazin-4(3*H*)-one on the DNA of mouse L1210 cells // *Cancer Res.* – **1984**. – Vol. 44. – P. 1767–1778.
296. Brindley, C.J.; Antoniow, P.; Newlands, E.S. Plasma and tissue disposition of mitozolomide in mice // *Br. J. Cancer.* – **1986**. – Vol. 53. – P. 91–112.
297. Newlands, E.S.; Blackledge, G.R.P.; Slack, J.A.; Rustin, G.J.S.; Smith, D.B.; Stuart, N.S.A.; Quarterman, C.P.; Hoffman, R.; Stevens, M.F.G.; Brampton, M.H.; Gibson, A.C. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856) // *Br. J. Cancer.* – **1992**. – Vol. 65. – P. 287–291.
298. Baig, G.U., Stevens M.F.G. Antitumour imidazotetrazines. Part 12. Reactions of mitozolomide and its 3-alkyl congeners with oxygen, nitrogen, halogen, and carbon nucleophiles // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* – **1987**. – № 4. – P. 665–670.
299. Newlands E. S. Stevens M. F. G., Wedge S. R., Wheelhouse R. T., Brock C. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials // *Cancer Treatment Reviews.* – **1997**. – Vol. 23. – № 1. – P. 35–61.
300. Lowe, P.R.; Sansom, C.E.; Schwalbe, C.H.; Stevens, M.F.G.; Clark, A.S. Antitumor imidazotetrazines. 25. Crystal structure of 8-carbamoyl-3-methylimidazo[5,1-*d*]-1,2,3,5-tetrazin-4(3*H*)-one (temozolomide) and structural comparisons with the related drugs mitozolomide and DTIC // *J. Med. Chem.* – **1992**. – Vol. 35. – № 12. – P. 3377–3382.
301. Wang, Y.; Stevens, M.F.G.; Thomson, W. Alternative syntheses of the antitumour drug temozolomide avoiding the use of methylisocyanate // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – **1994**. – № 14. – P. 1687–1688.
302. Arrowsmith, J.; Jennings, S.A.; Langnel, D.A.F.; Wheelhouse, R.T.; Stevens, M.F.G. Antitumour imidazotetrazines. Part 39.1 Synthesis of bis(imidazotetrazines) with saturated spacer groups // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* – **2000**. – № 14. – P. 4432–4438.
303. Langnel, D.A.F.; Arrowsmith, J.; Stevens, M.F.G. Antitumor imidazotetrazines. 38. New 8-substituted derivatives of the imidazo[5,1-*d*]-1,2,3,5-tetrazines temozolomide and mitozolomide // *ARKIVOC.* – **2000**. – Vol. 1, Part 3. – P. 421–437.
304. Wang, Y.; Lowe, P.R.; Thomson, W.T.J.; Clark, W.T.; Stevens, M.F.G. A new route to the antitumour drug temozolomide, but not thiotemozolomide // *Chem. Commun.* – **1997**. – P. 363–367.

305. Sadchikova, E.V.; Bakulev, V.A.; Dehaen, W.; Van Hecke, K.; Robeyns, L.; Van Meervelt, L.; Mokrushin, V.S.; Padwa, A. Synthesis of novel azolo[1,2,3,5]-thiatriazines // *Synlett*. – **2004**. – № 11. – P. 2037–2039.
306. Subbotina, J.O.; Sadchikova, E.V.; Bakulev, V.A.; Fabian, W.M.F.; Herges, R. DFT study of cycloaddition reactions of isothiocyanates with diazoazoles to 4-imino-4*H*-pyrazolo[5,1-*d*][1,2,3,5]tiatriazines // *International. J. Quantum Chem.* – **2007**. – Vol. 107. – P. 2479–2488.
307. Sawaguchi, H.; Hashida, Y.; Matsui, K. Azo dyes. IX. Azo coupling reaction of heterocyclic diazo compounds // *Kogyo Kagaku Zasshi*. – **1971**. – Vol. 74. – P. 1859. [CA **1972**. – Vol. 76. – 3257u]
308. Diener, H; Zollinger, H. Mechanism of azo coupling reactions. Part 34. Reactivity of five-membered ring heteroaromatic diazonium ions // *Can. J. Chem.* – **1986**. – Vol. 64. – P. 1102–1107.
309. Fisher, H.; Stern, A. Über substituierte Pyrrolalkohole, Pyrrolthioaldehyde und ein Pyrrolamin. // *Ann.* – **1925**. – Bd. 446. – S. 229–241.
310. Fisher, H.; Zeile, K. Über einige Pyrrolverbindungen mit Aminogruppe und undersättigter seitenkette. III. // *Ann.* – **1930**. – Bd. 483. – S. 251–271.
311. Reimlinger, H.; Van Overstraeten, A. Über Reaktionen des 3(5)-Diazo-pyrazols, II. // *Chem. Ber.* – **1966**. – Bd. 99. – № 10. – S. 3350–3357.
312. Harnmann, H. A facile synthesis of 5-aminopyrazoles by the reaction of β -chlorocinnamonnitriles with hydrazine hydrate // *Synthesis* – **1984**. – P. 276–277.
313. Перевалов В.П., Барышненкова Л.И., Денисова Е.А., Андреева М.А., Степанов Б.И. Об особенностях диазотирования 5,4- и 4,5-аминонитропиразолов и восстановления 5-арилазо-1-метил-4-нитропиразолов // *ХГС*. – **1984**. – № 12. – С. 1691–1692.
314. Перевалов В.П., Барышненкова Л.И., Королева В.В., Куркина Л.Г., Крамаренко С.С., Степанов Б.И. Синтез и физико-химические свойства изомерных *виц*-арилазонитро-1-метилпиразолов // *ХГС*. – **1990**. – № 5. – С. 628–632.
315. Castillón, S.; Meléndez, E. Diazo-, azo-, and azidoazoles. VII. Imidazo[1,2-*b*]-versus imidazo[2,1-*c*]benzo-*as*-triazines // *J. Heterocycl. Chem.* – **1982**. – Vol. 19. – № 1. – P. 61–64.
316. Дзиомко В.М., Берестевич Б.К. Синтез *о*-бисазосоединений, производных пиразола // *ХГС*. – **1978**. – № 3. – С. 382–387.
317. Fahmy, S.M.; El-Hosami, M.; El-Gamal, S.; Elnagdi, M.H. Synthesis and dyeing characteristics of some new arylazopyrazole derivatives // *J. Chem. Thechnol. Biotechnol.* – **1982**. – Vol. 32. – № 12. – P. 1042–1048.
318. Sadek, K.U.; Selim, M.A.; Elnagdi, M.H.; Otto, H.H. Studies on fused azoles: synthesis of several new polyfunctionally substituted fused pyrazoles // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – **1993**. – Vol. 66. – № 10. – P. 2927–2930.
319. Neidlein, R.; Jäschke, U.; Gieren, A.; Weber, G.; Hübner, T. Kupplung von 3-Diazo-3*H*-pyrazolen mit 2-Alkoxy-1,6-methano[10]annuelenen und oxidative

- Cyclisierung zu Pyrazolotriazinen // *Angew. Chem.* – **1985**. – Bd. 97. – № 4. – S. 356–357.
320. Neidlein, R.; Jäschke, U.; Gieren, A.; Weber, G.; Hübner, T. Synthesen von Pyrazolo-1,2,4-triazin-Derivaten des 1,6-Methano[10]annulens // *Chem. Ber.* – **1988**. – Bd. 112. – № 4. – S. 1359–1561.
 321. Neidlein, R.; Jäschke, U.; Gieren, A.; Weber, G.; Hübner, T. Synthesen cyclischer und acyclischer 1,4-Chinonhydrazone mit Norcaradien- und Cycloheptatrien-Partialstruktur // *Chem. Ber.* – **1988**. – Bd. 112. – № 6. – S. 1861–1863.
 322. Morgan, G.T.; Reilly, J. Non-aromatic diazonium salts. Part 3. 3,5-Dimethylpyrazole-4-diazonium salts and their azo-derivatives // *J. Chem. Soc.* – **1914**. – Vol. 105. – № 2. – P. 435–443.
 323. Fukata, G.; Kawazoe, Y.; Taguchi, T. Reactivity of 4-diazo-3,5-dimethylpyrazole. II. Findings in synthesis of 4-alkyl(or aryl)azo-3,5-dimethylpyrazole derivatives // *Yakugaku Zasshi.* – **1974**. – Vol. 94. – № 1. – P. 23–30. [CA **1974**, Vol. 80, 108437p]
 324. Садчикова Е.В., Мокрушин В.С. Реакционная способность диазоазолов и солей азолилдiazония в реакциях C-азосочетания // *Известия АН. Сер. хим.* – **2005**. – № 2. – с. 348–358.
 325. Безматерных М.А., Садчикова Е.В., Мокрушин В.С. Синтез новых гетероароматических систем: нафт[2,1-*e*]имидазо[5,1-*c*]-1,2,4-триазинов и бенз[*e*]имидазо[5,1-*c*]-1,2,4-триазинов // *ХГС.* – **2000**. – № 4. – С. 540–546.
 326. Polya, J.B.; Woodruff, M. Hydroxyphenylazo-1,2,4-triazoles // *Aust. J. Chem.* – **1973**. – Vol. 26. – P. 1585–1590.
 327. Шегал И.Л., Становкина К.В., Коваленко Н.Г., Шегал Л.М. Синтез азосоединений, содержащих остаток триазола и тетразола // *ХГС.* – **1974**. – № 3. – С. 422–424.
 328. Sebe, I.; Prejmereanu, I.; Tărbăsanu-Mihăilă, C. Triazo heterocyclic disperse dyes // *Rev. Roum. Chim.* – **1996**. – Vol. 41. – № 11–12. – P. 971–977.
 329. Mokrushin, V.S.; Bezmaternykh, M.A. The first example of reversible C-azo coupling in a series of aromatic and heteroaromatic compounds // *Mendeleev Commun.* – **1998**. – Vol. 5. – P. 197–198.
 330. Горелик М.В. Основы химии и технологии ароматических соединений / М.В. Горелик, Л.С. Эфрос. – М: Химия, **1992**. – 640 с.
 331. Meyer, K.H.; Irsohick, A.; Schlosser, H. Über die Kupplung der Phenole und Phenolatther mit Diazoverbindungen // *Ber.* – **1914**. – Bd. 47. – № 9. – S. 1741–1755.
 332. Meger, K.H.; Tochternann, H. Über Kuppelung von Benaol-gohlenwasserstoffen mit Diazoverbindungen // *Ber.* – **1921**. – Bd. 54. – S. 2283–2285.
 333. Irvin, L.S.; Paden, J.H. Studies on the Polymethylbenzenes. X. Reaction with Aromatic Diazonium Compounds // *J. Am. Chem. Soc.* – **1934**. – Vol. 55. – № 10. – P. 2169–2171.

334. Weaver, M.A.; Shuttleworth, L. Heterocyclic diazo components // *Dyes Pigm.* – **1982**. – Vol. 3. – № 2–3. – P. 81–121.
335. Goerdeler, J.; Haubrich, H. Über die Kupplungsaktivität einiger heterocyclischer Diazoverbindungen // *Chem. Ber.* – **1960**. – Bd. 93. – № 2. – S. 397–405.
336. Колодяжная С.Н., Диваева Л.Н., Поленов В.А., Симонов А.М. Диазосоединения гетероциклического ряда. V. О взаимодействии соли бензимидазол-2-дiazония с нафтолами и их эфирами // *ХГС*. – **1992**. – № 1. – С. 67–72.
337. Симонов А.М., Колодяжная С.Н. Азосочетание бензола и его гомологов с солями бензимидазол 2-дiazония. // *ЖОрХ*. – **1967**. – Т. 3. – Вып. 6. – С. 1146–1147.
338. Колодяжная С.Н., Диваева Л.Н., Согомонова Р.А., Симонов А.М. Диазосоединения гетероциклического ряда. IV. Некоторые особенности азосочетания солей бензимидазол-2-дiazония с фенолами и их эфирами // *ХГС*. – **1990**. – № 5. – С. 637–642.
339. Ege, G., Heck, R., Gilbert, K., Irngartinger, H., Huber-Patz, U., Rodewald, H. Unequivocal synthesis of 3-methyl-3H-azolotetrazoles in favour of mezonionic 2-methylazolotetrazoles // *J. Heterocycl. Chem.* – **1983**. – Vol. 20. – P. 1629–1639.
340. Gronski, P.; Hartke, K. Thiocarbonyl-Ylide des 1,3-Diazacyclopentadiens und des Cyclopentadiens // *Chem. Ber.* – **1978**. – Bd. 111. – S. 272–281.
341. А.С. 353540 (СССР) 1972. Способ получения 5(4)-хлор(бром)-4(5)-имидазолкарбоксамидов / В.С. Мокрушин, З.В. Пушкарёва, В.И. Нифонтов, Ю.А. Розин.
342. А.С. 353646 (СССР) 1973. Способ получения производных галоген-4(5)-имидазолкарбоксамидов / В.С. Мокрушин, З.В. Пушкарёва, В.И. Нифонтов.
343. Нифонтов В.И., Мокрушин В.С., Пушкарёва З.В., Офицеров, В.И. Синтез некоторых аналогов пуринов и их предшественников // *Химиотерапия опухолей в СССР*. – **1973**. – Вып. 18. – С. 53–56.
344. А.С. 993615 (СССР) 1978. 4(5)-Тиоцианат-5(4)-нитроимидазол как бактерицид сульфатвосстанавливающих бактерий / И.С. Селезнева, В.С. Мокрушин, З.В. Пушкарёва, Т.П. Калугина.
345. Нифонтов В.И., Мокрушин В.С., Пушкарёва З.В., Мухина А.А. Синтез аналогов 5(4)-аминоимидазол-4(5)-карбоксамидов (АИКА) и пуринов. 2. Некоторые реакции 5(4)-гидразиноимидазол-4(5)-карбоксамидов // *ХГС*. – **1973**. – № 1. – С. 94–95.
346. Багал Л.И., Певзнер М.С., Фролов А.Н., Шелудякова Н.И. Гетероциклические нитросоединения. I. Синтез нитропроизводных 1,2,4-триазола, тетразола, 1,3,4-оксадиазола и пиразола путем некаталитического замещения диазогруппы на нитрогруппу. // *ХГС*. – **1970**. – № 2. – С. 259–264.
347. Ginsberg, A.; Goerdler, J. Thiodiazol-3- und 5-diazonumsalze // *Chem. Ber.* – **1961**. – Bd. 94. – № 8. – S. 2043–2060.
348. Электронная энциклопедия лекарств. Серия РЛС – 2012. – Вып. 20.

349. Мороз Л.В., Булычев Ю.Н., Зимакова Н.И., Гершанович М.Л., Мокрушин В.С. Синтез ^{14}C метилдакарбазина (CRC-87) предклинические и фармакокинетические исследования, результаты I и II фазы изучения в клинике // ХТО в СССР. – **1988**. – Вып. 51. – С. 28–44.
350. Bulychev, Yu.N.; Zimakova, N.I.; Gershanovich, M.L.; Selezneva, I.S.; Pospelova, T.A.; Mokrushin, V.S. Synthesis of ^{14}C -CRC-87, preclinical Pharmacokinetics and phase I of clinical trials // 15th International Congress of Heterocyclic Chemistry. Taipei, Taiwan, **1995**. – P. PO3–293.
351. Киселев О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И., Козелецкая К.Н., Киселев А.С., Русинов В.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Новый протвовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования // Вопросы вирусологии – **2012**. – С. 9–12.

Оглавление

Введение	3
1. Получение гетероциклических diaзосоединений.....	5
1.1. Получение и свойства нитрозаминов.....	5
1.2. Получение гетероциклических diaзосоединений	10
1.2.1. Прямое введение diaзогруппы	10
1.2.2. Превращение функциональных групп.....	13
1.3. Реакции внутримолекулярного C- и N-азосочетания солей diaзония и diaзосоединений	23
1.3.1. Гетероэлектроциклические реакции	23
1.3.2. Реакции внутримолекулярной циклизации diaзоединений ..	34
2. Физико-химические свойства diaзосоединений.....	44
2.1. Прототропное равновесие между солью diaзония и diaзосоединением	44
2.2. УФ, ИК и ЯМР спектры, РСА.....	48
3. Реакции N-аминоазосочетания.....	55
4. Реакции с СН-активными соединениями	71
4.1. Реакции циклизации по кетогруппе	72
4.2. Реакции циклизации по карбоксиалкильной или нитрильной группе ..	80
5. Реакции циклоприсоединения.....	107
5.1. Разложение diaзоазолов до карбенов	108
5.2. Реакции diaзоазолов с диполярофилами.....	126
5.3. Реакции diaзоазолов с изоцианатами и изотиоцианатами	137
6. Реакции азосочетания гетероциклических солей diaзония	148
6.1. Реакции азосочетания с активными азоставляющими.....	148
6.2. Обратимость реакции азосочетания.....	167
6.3. Реакции азосочетания с малоактивными азоставляющими	169
7. Другие реакции гетероциклических diaзосоединений и их солей diaзония	176
8. Медицинское применение препаратов, полученных на основе гетероциклических diaзосоединений	183
8.1. Дакарбазин	183
8.2. Метилдакарбазин	186
8.3. Темозоломид.....	188
8.4. Триазамирин	190
Заключение.....	192
Список литературы	194